

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
20. September 2001 (20.09.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/68142 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 47/48**,  
A61P 37/00, 35/00, 31/00, 29/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/02833

(22) Internationales Anmeldedatum:  
13. März 2001 (13.03.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
100 12 120.9 13. März 2000 (13.03.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): **KTB TUMORFORSCHUNGSGESELLSCHAFT  
MBH** [DE/DE]; Breisacher Strasse 117, 79106 Freiburg im  
Breisgau (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **KRATZ, Felix**  
[DE/DE]; Zum Abstweingarten 19, 79241 Ihringen (DE).

(74) Anwalt: **PERREY, Ralf**; Müller-Boré & Partner, Grafinger  
Strasse 2, 81671 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,  
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,  
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen  
eintreffen

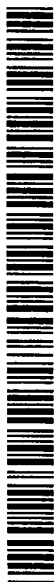
Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: THERAPEUTIC AND DIAGNOSTIC LIGAND SYSTEMS COMPRISING TRANSPORT MOLECULE BINDING  
PROPERTIES AND MEDICAMENTS CONTAINING THE SAME

(54) Bezeichnung: THERAPEUTISCHE UND DIAGNOSTISCHE LIGANDENSYSTEME MIT TRANSPORTMOLEKÜLBIN-  
DENDEN EIGENSCHAFTEN UND DIESE ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL

(57) Abstract: The invention relates to transport molecule binding ligand compounds which comprise a therapeutically and/or di-  
agnostically active substance and a carrier molecule-affine substance with a high association constant to the carrier molecule. The  
invention also relates to medicaments containing these ligand compounds and to diagnostic kits.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Trägermolekül-bindende Ligandenverbindungen die eine therapeu-  
tisch und/oder diagnostisch wirksame Substanz und eine Trägermolekül-affine Substanz mit einer hohen Assoziationskonstante zu  
dem Trägermolekül umfassen, sowie diese Ligandenverbindungen enthaltende Arzneimittel und diagnostische Kits.



WO 01/68142 A1

"Therapeutische und diagnostische Ligandensysteme mit Transportmolekülbindenden Eigenschaften und diese enthaltende Arzneimittel"

## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft Trägermolekül-bindende Ligandenverbindungen, die eine therapeutisch und/oder diagnostisch wirksame Substanz und eine Trägermolekül-affine Substanz mit einer hohen Assoziationskonstante zu dem Trägermolekül umfassen, sowie diese Ligandenverbindungen enthaltende Arzneimittel und diagnostische Kits.

In der Blutbahn zirkulieren eine Reihe von Transportproteinen für Lipide, Hormone, Metaboliten, Pharmaka und Vitamine. Beispiele solcher Transportproteine sind Albumin, Haptoglobin, Präalbumin, Low-Density Lipoprotein (LDL), Retinol-bindendes Protein, Transcortin, Vitamin D-bindendes Protein bzw. Transcobalamin. Die Affinität zwischen dem Transportprotein und seinem Liganden wird insbesondere durch die Assoziationskonstante  $K_A$  beschrieben.

Es ist bekannt, daß eine Reihe von Verbindungen, wie z.B. Farbstoffe, Porphyrine, organische Säuren oder Pharmaka, mit bestimmten Transportproteinen in der Blutbahn eine ausgeprägte nicht-kovalente, d.h. physikalische Wechselwirkung, eingehen, wobei eine Selektivität für bestimmte Transportproteine, beispielsweise für Albumin, vorhanden ist.

Von mehreren Blutproteinen ist weiterhin bekannt, daß sie sich im pathogenen Gewebe, z.B. in malignem oder entzündetem Gewebe, anreichern. Eine solche Anreicherung wurde beispielsweise für das Serumprotein Albumin nachgewiesen (Kratz, F., Beyer U. (1998) Serum proteins as drug carriers of anticancer agents, a review. *Drug Delivery*, 5, 1-19).

Der vorliegenden Erfindung liegt somit die Aufgabe zugrunde, die vorstehend genannten Trägermolekül-bindenden Eigenschaften, wie beispielsweise die Bindung an Transportproteine in der Blutbahn aufgrund ausgeprägter physikalischer Wechselwirkungen, therapeutisch und diagnostisch zu nutzen und ein neues Ligandensystem mit Trägermolekül-bindenden Eigenschaften und diese Trägermolekül-bindenden Verbindungen enthaltende Arzneimittel bereitzustellen.

Diese Aufgabe wird durch die in den Ansprüchen gekennzeichneten Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung gelöst.

Insbesondere wird eine Trägermolekül-bindende Ligandenverbindung bereitgestellt, umfassend mindestens eine therapeutisch bzw. pharmazeutisch und/oder diagnostisch wirksame Substanz und mindestens eine Trägermolekül-affine Substanz, die eine Assoziations- bzw. Bindungskonstante  $K_A$  zu dem Trägermolekül von  $> 10^3 \text{ M}^{-1}$ , bevorzugt  $> 10^5 \text{ M}^{-1}$ , noch bevorzugter  $> 10^7 \text{ M}^{-1}$ , am meisten bevorzugt  $> 10^8 \text{ M}^{-1}$ , über eine nicht-kovalente Bindung aufweist.

Der Ausdruck "therapeutisch bzw. pharmazeutisch wirksame Substanz" bedeutet, daß die betreffende Substanz entweder selbst oder nach ihrer Umsetzung durch den Stoffwechsel im jeweiligen Organismus eine pharmakologische Wirkung hervorruft und umfaßt somit auch die sich durch diese Umsetzungen ergebenden Derivate. Selbstverständlich kann die therapeutisch wirksame Substanz ein einzelnes (beispielsweise nur als Zytostatikum) oder ein breites (beispielsweise als Zytostatikum und als Antirheumatikum usw.) pharmakologisches Wirkspektrum aufweisen. Der Ausdruck "diagnostisch wirksame Substanz" bedeutet, daß die betreffende Substanz mittels geeigneter chemischer und/oder physikalischer Meßmethoden im Organismus oder Teilen davon wie beispielsweise Zellen und/oder Flüssigkeiten wie beispielsweise dem Serum nachweisbar, vorzugsweise auch quantifizierbar ist.

Die Trägermolekül-affine Substanz in der erfindungsgemäßen Trägermolekül-bindenden Ligandenverbindung weist keine kovalente Wechselwirkung mit dem

Trägermolekül auf, d.h. die Trägermolekül-affine Substanz bindet aufgrund von Wechselwirkungen physikalischer Natur wie elektrostatischer Wechselwirkungen, Wasserstoffbrückenbindungen, van-der-Waals-Bindungen, und/oder hydrophoben Wechselwirkungen an das Trägermolekül. Dabei ist es hinsichtlich der Spezifität der Trägermolekül-affinen Substanz zum Trägermolekül entscheidend, daß die Gleichgewichtskonstante der Assoziationsreaktion zwischen dem Trägermolekül und der Trägermolekül-affinen Substanz ausreichend groß ist, was erfindungsgemäß einem Wert von  $> 10^3 \text{ M}^{-1}$  ( $\log K_A > 3$ ), bevorzugt mindestens  $10^4 \text{ M}^{-1}$  ( $\log K_A$  mindestens 4), mehr bevorzugt  $> 10^5 \text{ M}^{-1}$  ( $\log K_A > 5$ ), noch bevorzugter  $> 10^7 \text{ M}^{-1}$  ( $\log K_A > 7$ ) und am meisten bevorzugt  $> 10^8 \text{ M}^{-1}$  ( $\log K_A > 8$ ) entspricht. In der erfindungsgemäßen Ligandenverbindung kann die therapeutisch und/oder diagnostisch wirksame Substanz direkt mit der Trägermolekül-affinen Substanz verbunden sein. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Ligandenverbindung ist die Verknüpfung zwischen der therapeutisch und/oder diagnostisch wirksamen Substanz und der Trägermolekül-affinen Substanz entweder im Körper nicht spaltbar oder diese Verknüpfung ist pH-abhängig und/oder enzymatisch spaltbar.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Ligandenverbindung sind die therapeutisch und/oder diagnostisch wirksame Substanz und die Trägermolekül-affine Substanz über ein Spacermolekül miteinander verbunden. Dabei kann, wie schon vorstehend für die direkte Verknüpfung zwischen therapeutisch und/oder diagnostisch wirksamer Substanz und Trägermolekül-affiner Substanz ausgeführt, das Spacermolekül und/oder die Verknüpfung zwischen der therapeutisch und/oder diagnostisch wirksamen Substanz und dem Spacermolekül und/oder die Verknüpfung der Trägermolekül-affinen Substanz und dem Spacermolekül entweder im Körper nicht spaltbar sein oder das Spacermolekül und/oder die genannten Verknüpfungen können pH-abhängig und/oder enzymatisch spaltbar sein.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform enthält die direkte Verknüpfung zwischen der therapeutisch und/oder diagnostisch wirksamen Substanz und der Trägermolekül-affinen Substanz oder das Spacermolekül und/oder die

Verknüpfung zwischen der therapeutisch und/oder diagnostisch wirksamen Substanz und dem Spacermolekül und/oder die Verknüpfung zwischen der Trägermolekül-affinen Substanz und dem Spacermolekül mindestens eine säurelabile Bindung. Beispiele solcher säurelabiler Bindungen sind Ester-, Acetal-, Ketal-, Imin-, Hydrazon, Carboxylhydrazon- oder Sulfonylhydrazonverbindungen.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der erfindungsgemäßen Ligandenverbindung enthält entweder die direkte Verknüpfung zwischen der therapeutisch und/oder diagnostisch wirksamen Substanz und der Trägermolekül-affinen Substanz oder das Spacermolekül und/oder die Verknüpfung zwischen der therapeutisch und/oder diagnostisch wirksamen Substanz und dem Spacermolekül und/oder die Verknüpfung zwischen der Trägermolekül-affinen Substanz und dem Spacermolekül mindestens eine Peptidbindung. Vorzugsweise liegt die Peptidbindung innerhalb einer Peptidsequenz vor, welche mindestens eine Spaltsequenz einer Protease enthält. Daher kann die mindestens eine Peptidbindung durch Anfügen einer Peptidsequenz in die direkte Verknüpfung zwischen der therapeutisch und/oder diagnostisch wirksamen Substanz und der Trägermolekül-affinen Substanz oder in das Spacermolekül und/oder in die Verknüpfung zwischen der therapeutisch und/oder diagnostisch wirksamen Substanz und dem Spacermolekül und/oder in die Verknüpfung zwischen der Trägermolekül-affinen Substanz und dem Spacermolekül realisiert werden, d.h. die jeweilige Verknüpfung ist eine Peptidbindung, und besteht vorzugsweise aus etwa 1 bis 30 Aminosäuren. Die Peptidsequenz ist vorzugsweise auf die Substratspezifität bestimmter körpereigener Enzyme oder von Enzymen zugeschnitten, die in Mikroorganismen vorkommen bzw. von diesen gebildet werden. Dadurch wird die Peptidsequenz oder ein Teil dieser Sequenz im Körper von den Enzymen erkannt und das Peptid gespalten.

Die Enzyme sind beispielsweise Proteasen und Peptidasen, z.B. Matrix-Metalloproteasen (MMP1-20), Cysteinproteasen (z.B. Cathepsin B, D, L, H), Aspartylproteasen (z.B. Cathepsin D), Serinproteasen (z.B. Plasmin, „tissue-type“ Plasminogen-Aktivator (tPA), „urokinase-type“ Plasminogen-Aktivator), Kallikrein oder Kallikrein ähnliche Proteasen (z.B. Prostata-spezifisches Antigen), die bei Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis oder Krebs verstärkt gebildet oder aktiviert

sind, was zum exzessiven Gewebeabbau, zu Entzündungen und zur Metastasierung führt. Target-Enzyme sind insbesondere MMP-2, MMP-3 und MMP-9, die Cathepsine B, D, H und L, tissue-type Plasminogen-Aktivator (tPA) und urokinase-type Plasminogen-Aktivator sowie Prostata-spezifisches Antigen, die als Schlüsselenzyme bei entzündlichen und malignen Erkrankungen identifiziert worden sind und als Proteasen bei den genannten pathologischen Prozessen beteiligt sind (Vassalli, J., Pepper, M.S. (1994), *Nature* 370, 14-15; Brown, P.D. 1995), *Advan. Enzyme Regul.* 35, 291-301; Schmitt M., et al., *J.Obsetrics&Gynaecology*, 21, 151-65, 1995, T. T. Lah et al. (1998), *Biol. Chem.* 379, 125-301).

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der erfindungsgemäßen Ligandenverbindung enthält entweder die direkte Verknüpfung zwischen der therapeutisch und/oder diagnostisch wirksamen Substanz und der Trägermolekül-affinen Substanz oder das Spacermolekül und/oder die Verknüpfung zwischen der therapeutisch und/oder diagnostisch wirksamen Substanz und dem Spacermolekül und/oder die Verknüpfung zwischen der Trägermolekül-affinen Substanz und dem Spacermolekül mindestens eine Bindung, die enzymatisch spaltbar ist, aber nicht aus einer Peptidbindung besteht. Beispiele sind Carbamatbindungen, bei denen durch Spaltung mit krankheitsspezifischen Enzymen, z.B. Glutathion-S-Transferasen, Glucuronidasen, Galactosidasen, der Wirkstoff oder ein Wirkstoffderivat freigesetzt wird.

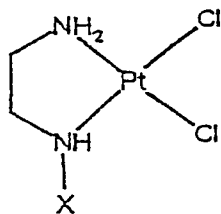
Alle drei Bindungstypen - säurelabile Bindung, Peptidbindung, enzymatisch spaltbare Bindung, die keine Peptidbindung enthält - gewährleisten, daß die therapeutisch und/oder diagnostisch wirksame Substanz oder ein entsprechend aktives Derivat am Wirkort extrazellulär und/oder intrazellulär gespalten wird und die Substanz seine pharmazeutische und/oder diagnostische Wirkung entfalten kann.

Der Ausdruck "Trägermolekül" umfaßt sowohl natürliche als auch synthetische Moleküle, die dazu geeignet sind, die erfindungsgemäße Ligandenverbindung beispielsweise in Körperflüssigkeiten wie Blutserum zu transportieren. Geeignete Transportmoleküle sind natürlich vorkommende oder synthetische Makromoleküle, beispielsweise Polyethylenglykol (PEG) oder Dextrane und biologische Makro-

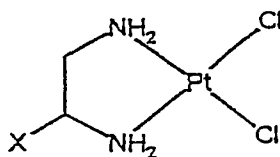
moleküle wie Proteine. Bevorzugte, als Trägermolekül geeignete Proteine sind aus der Gruppe der Serumproteine ausgewählt. Ein Beispiel für ein bevorzugtes geeignetes Serumprotein ist Albumin. Weitere geeignete Transportproteine als Trägermoleküle sind Transferrin, Haptoglobin, Präalbumin, Low-Density Lipoprotein (LDL), Retinol-bindendes Protein, Transcortin sowie Vitamin D-bindendes Protein bzw. Transcobalamin.

Geeignete Transportmoleküle sind somit natürlich vorkommende oder synthetische Makromoleküle, beispielsweise Polysaccharide, Polypeptide, Polyalkohole, Polyamine, Dendrimere, Copolymere, Polyethylenglykol (PEG) oder funktionalisierte Polyethylenglykole, und biologische Makromoleküle wie Proteine.

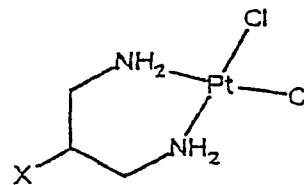
Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform ist die therapeutisch und/oder diagnostisch wirksame Substanz ein Zytostatikum, ein Zytokin, ein Immunsuppressivum, ein Antirheumatikum, ein Antiphlogistikum, ein Antibiotikum, ein Analgetikum, ein Virostatikum oder ein Antimyotikum. Besonders geeignete Zytostatika der Ligandenverbindung der vorliegenden Erfindung sind die N-Nitrosoharnstoffe wie Nimustin, die Anthrazykline Doxorubicin, Daunorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Mitoxantron und Ametantron sowie verwandte Derivate, die Alkylantien Chlorambucil, Bendamustin, Melphalan und Oxazaphosphorine sowie verwandte Derivate, die Antimetabolite, beispielsweise Purin- oder Pyrimidinantagonisten und Folsäureantagonisten, wie Methotrexat, 5-Fluorouracil, 5'-Desoxy-5-fluorouridin, Gemcitabine und Thioguanin sowie verwandte Derivate, die Taxane Paclitaxel und Docetaxel sowie verwandte Derivate, die Camptothecine Topotecan, Irinotecan, 9-Aminocamptothecin und Camptothecin sowie verwandte Derivate, die Podophyllotoxinderivate Etoposid, Teniposid und Mitopodozid sowie verwandte Derivate, die Vinca-Alkaloide Vinblastin, Vincristin, Vindesin und Vinorelbin sowie verwandte Derivate, Calicheamicine, Maytansinoide, Epithilone wie Epithilon A und B und verwandte Derivate und *cis*-konfigurierte Platin(II)-Komplexverbindungen der allgemeinen Formeln I bis XIV:



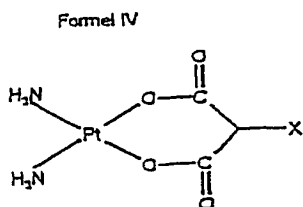
Formel I



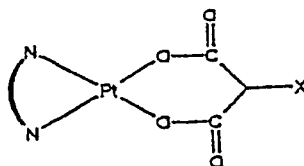
Formel II



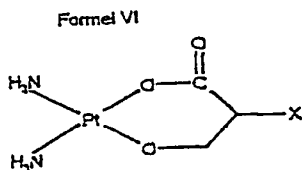
Formel III



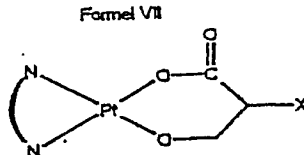
Formel IV



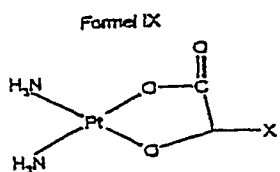
Formel V



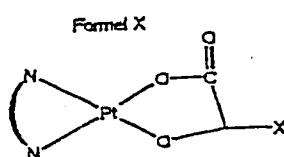
Formel VI



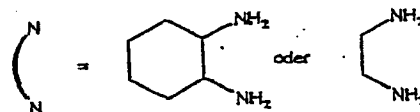
Formel VII



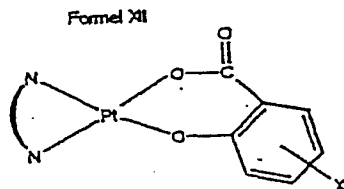
Formel IX



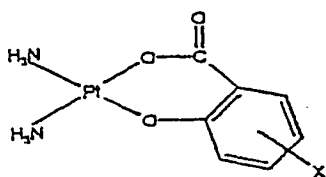
Formel X



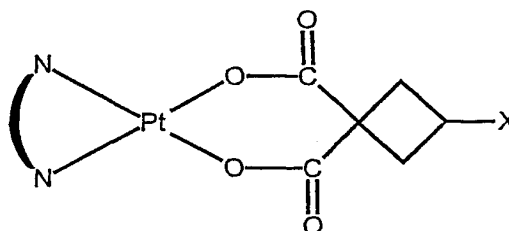
Formel XI



Formel XII



Formel XIII



Formel XIV

wobei X das Spacermolekül und/oder die Transportmolekül-affine Substanz ist.

Besonders geeignete Zytokine in Ligandenverbindungen der vorliegenden Erfindung



sind beispielsweise Interleukin 2, Interferon  $\alpha$ -2a, Interferon  $\alpha$ -2b, Interferon  $\beta$ -1a, Interferon  $\beta$ -1b, Interferon  $\gamma$ -1b und verwandte Derivate. Die verwendeten Zytokine sind beispielsweise gentechnisch hergestellte Arzneimittel.

Besonders geeignete Immunsuppressiva in Ligandenverbindungen der vorliegenden Erfindung sind beispielsweise Cyclosporin A, FK 506 (Tacrolimus) und verwandte Derivate.

Besonders geeignete Antirheumatika in Konjugaten der vorliegenden Erfindung sind beispielsweise Methotrexat, Sulfasalazin, Chloroquin und verwandte Derivate.

Besonders geeignete Antiphlogistika und/oder Analgetika in Ligandenverbindungen der vorliegenden Erfindung sind beispielsweise Salicylsäurederivate, wie etwa Acetylsalicylsäure und verwandte Derivate, Pharmaka-Derivate, die eine Essig- oder Propionsäuregruppe aufweisen, wie etwa Diclofenac bzw. Indometacin oder Ibuprofen bzw. Naproxen, und Aminophenolderivate, wie etwa Paracetamol.

Besonders geeignete Antimykotika in Ligandenverbindungen der vorliegenden Erfindung sind beispielsweise Amphotericin B und verwandte Derivate.

Bevorzugte Virostatika in Ligandenverbindungen der vorliegenden Erfindung sind beispielsweise Nukleosidanaloga, wie Aciclovir, Ganciclovir, Idoxuridin, Ribavirin, Vidaribin, Zidovudin, Didanosin und 2',3'-Didesoxycytidin (ddC) und verwandte Derivate sowie Amantadin.

Bevorzugte Antibiotika in der erfindungsgemäßen Ligandenverbindung sind Sulfonamide, beispielsweise Sulanilamid, Sulfacarbamid und Sulfametoxydiazin und verwandte Derivate, Penicilline, beispielsweise 6-Aminopenicillansäure, Penicillin G sowie Penicillin V und verwandte Derivate, Isoxazolylpenicilline, wie Oxacillin, Cloxacillin und Flucloxacillin sowie verwandte Derivate,  $\alpha$ -substituierte Benzylpenicilline, wie Ampicillin, Carbenicillin, Pivampicillin, Amoxicillin und verwandte Derivate, Acylaminopenicilline, beispielsweise Mezlocillin, Azlocillin, Piperacillin, Apalocillin und verwandte Derivate, Amidinopenicilline, beispielsweise

Mecillinam, atypische  $\beta$ -Lactame, wie Imipenam und Aztreonam, Cephalosporine, beispielsweise Cefalexin, Cefradin, Cefaclor, Cefadroxil, Cefixim, Cefpodoxim, Cefazolin, Cefazedon, Cefuroxim, Cefamandol, Cefotiam, Cefoxitin, Cefotetan, Cefmetazol, Latamoxef, Cefotaxim, Ceftriaxon, Ceftizoxim, Cefmonoxim, Ceftazidim, Cefsulodin und Cefoperazon sowie verwandte Derivate, Tetracycline, wie Tetracyclin, Chlortetracyclin, Oxytetracyclin, Demeclocyclin, Rolitetracyclin, Doxycyclin, Minocyclin und verwandte Derivate, Chloramphenicole, wie Chloramphenicol und Thiamphenicol sowie verwandte Derivate, Gyrasehemmstoffe, beispielsweise Nalixidinsäure, Pipemidsäure, Norfloxacin, Ofloxacin, Ciprofloxacin und Enoxacin sowie verwandte Derivate, und Tuberkulosemittel, wie Isoniazid und verwandte Derivate.

Selbstverständlich kann in der erfindungsgemäßen Ligandenverbindung pro Mol eine einzelne Therapeutikum- und/oder Diagnostikumspezies (beispielsweise ein Therapeutikum mit einem Zytostatikum als therapeutisch aktiver Substanz) oder unterschiedliche Therapeutikum- und/oder Diagnostikumspezies (beispielsweise mehrere unterschiedliche Zytostatika oder ein Zytostatikum und ein Antirheumatikum usw. als therapeutisch aktive Substanz) gebunden vorliegen.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Ligandenverbindung umfaßt das Spacermolekül einen substituierten oder unsubstituierten, verzweigt- oder unverzweigt-kettigen aliphatischen Alkylrest und/oder mindestens einen substituierten oder unsubstituierten Arylrest. Der aliphatische Alkylrest enthält vorzugsweise 1 bis 20 Kohlenstoffatome, die teilweise durch Sauerstoff- oder Stickstoffatome ersetzt sein können, um beispielsweise die Wasserlöslichkeit zu erhöhen, wobei sich solche Reste vorzugsweise von einer Oligoethylenoxid- oder -propylenoxidkette ableiten. Besonders geeignete Reste, die von Oligoethylenoxid- oder -propylenoxidketten abgeleitet sind, umfassen beispielsweise Diethylenglycol-, Triethylenglycol-, Tetraethylenglycol-, Pentaethylenglycol-, Hexaethylenglycol-, Heptaethylenglycol- und Octaethylenglycolketten sowie die analogen Oligopropylenglycolketten. Ein bevorzugter Arylrest ist ein unsubstituierter oder substituierter Phenylrest, bei welchem ebenfalls ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Heteroatome ersetzt

sein können. Bevorzugte Substituenten des aliphatischen Alkylrests bzw. des Arylrests sind hydrophile Gruppen, wie Sulfonsäure- (einschließlich ihrer Salze mit Alkali- bzw. Erdalkalimetallen), Carboxyl- (einschließlich ihrer Salze mit Alkali- bzw. Erdalkalimetallen), Amino-, Aminoalkyl- und Hydroxygruppen.

Die Wasserlöslichkeit der erfindungsgemäßen Ligandenverbindungen kann auch dadurch erreicht bzw. verbessert werden, daß die Trägermolekül-affine Substanz selbst eine oder mehrere wasserlöslichen Gruppen, etwa eine Sulfonsäure- (einschließlich ihrer Salze mit Alkali- bzw. Erdalkalimetallen), Carbonsäure- (einschließlich ihrer Salze mit Alkali- bzw. Erdalkalimetallen), Amino-, Aminoalkyl- und/oder Hydroxygruppen, aufweisen, oder daß solche durch synthetische Schritte eingeführt werden.

Bevorzugte diagnostisch wirksame Substanzen der erfindungsgemäßen Ligandenbindung enthalten beispielsweise ein oder mehrere Radionuklide, ein oder mehrere Radionuklide umfassende, vorzugsweise solche Radionuklide komplexierende Liganden, ein oder mehrere Positronenstrahler, ein oder mehrere NMR-Kontrastmittel, eine oder mehrere fluoreszierende Verbindung(en) oder ein oder mehrere Kontrastmittel im nahen IR-Bereich.

Die erfindungsgemäße Ligandenverbindung, enthaltend mindestens eine therapeutisch und/oder diagnostisch wirksame Substanz (WS), mindestens eine Trägermolekül-affine Substanz (TAS) und gegebenenfalls ein Spacermolekül (SM), kann je nach der vorliegenden funktionellen Gruppe gemäß einer der folgenden allgemeinen Beschreibungen hergestellt werden.

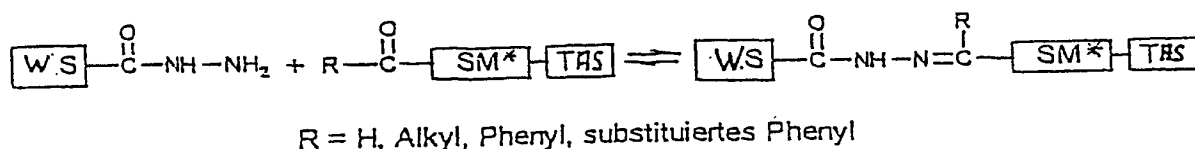
Therapeutisch und/oder diagnostisch wirksame Substanzen der erfindungsgemäßen Ligandenverbindungen, die eine HOOC-Gruppe besitzen, können beispielsweise folgendermaßen derivatisiert werden:



\* fakultativ

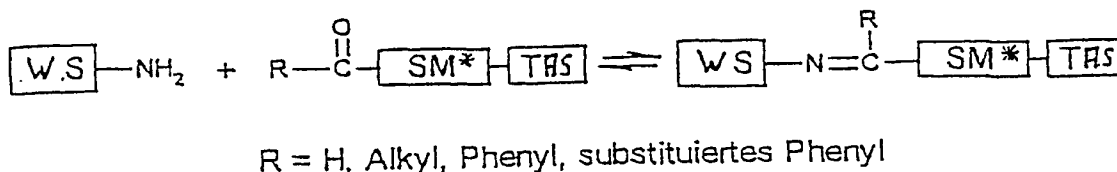
Die Veresterung erfolgt dabei durch im Stand der Technik bekannte Verfahren.

Es ist weiterhin möglich, die HOOC-Gruppe in eine Hydrazidgruppe zu überführen, z.B. durch Umsetzen mit tert.-Alkylcarbazaten und anschließende Spaltung mit Säuren (vgl. DE-A-196 36 889), und die eine Hydrazidgruppe aufweisende Verbindung mit einer eine Carbonylkomponente enthaltenden Gruppe, bestehend aus der Transportmolekül-affinen Substanz und dem Spacermolekül, umzusetzen, wie u.a. in DE-A-196 36 889 beschrieben ist:



\* fakultativ

Therapeutisch und/oder diagnostisch wirksame Substanzen der erfindungsgemäßen Ligandenverbindungen, die eine H<sub>2</sub>N-Gruppe besitzen, können beispielsweise folgendermaßen derivatisiert werden:

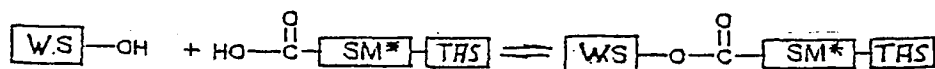


\* fakultativ

Die Reaktion zu den Iminderivaten erfolgt dabei durch im Stand der Technik bekannte Verfahren.

Therapeutisch und/oder diagnostisch wirksame Substanzen der erfindungsgemäßen Ligandenverbindungen, die eine HO-Gruppe besitzen, können beispielsweise

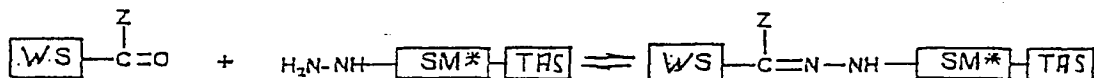
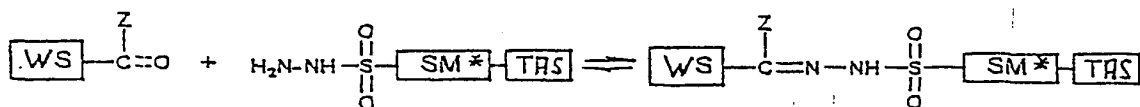
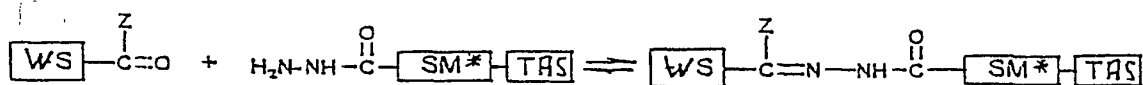
folgendermaßen derivatisiert werden:



\* fakultativ

Die Veresterung erfolgt dabei durch im Stand der Technik bekannte Verfahren.

Therapeutisch und/oder diagnostisch wirksame Substanzen der erfindungsgemäßen Ligandenverbindungen, die eine Carbonylkomponente besitzen, können beispielsweise folgendermaßen derivatisiert werden:



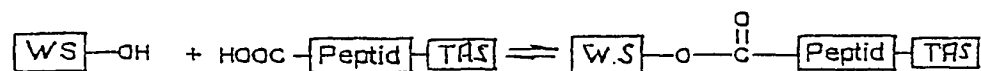
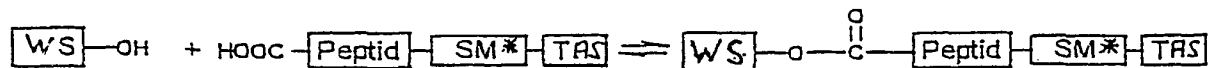
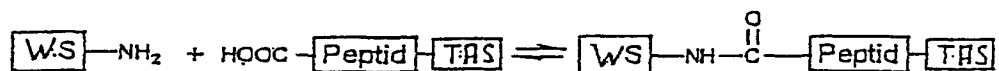
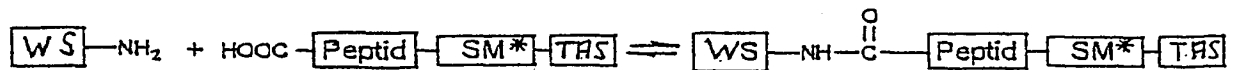
Z= chemische Gruppe der therapeutisch und/oder diagnostisch aktiven Substanz

\* fakultativ

Die Umsetzung zu den Carboxyhydrazon-, Sulfonylhydrazon-, Hydrazon- bzw. Iminderivaten erfolgt dabei durch im Stand der Technik bekannte Verfahren.

Erfindungsgemäße Ligandenverbindungen, die eine Peptidbindung enthalten, können beispielsweise dadurch hergestellt werden, daß ein Peptid, das aus 2 bis etwa 30 Aminosäuren besteht, mit einer Trägermolekül-affinen Verbindung umgesetzt wird, so daß eine Trägermolekül-affine Verbindung direkt oder über ein Spacermolekül am N-terminalen Ende des Peptids eingeführt wird.

Die so erhaltenen Peptidderivate können mit Therapeutika und/oder Diagnostika bzw. deren Derivaten, die eine H<sub>2</sub>N- oder HO-Gruppe besitzen, in Gegenwart eines Kondensationsmittels, wie beispielsweise N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), N-Cyclohexyl-N'-(2-morpholinoethyl)-carbodiimid-metho-p-toluolsulfonat (CMC), (Benzotriazol-1-yloxy)-trispyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat (pyBOP) oder O-Benzotriazol-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat, und gegebenenfalls unter Zusatz von einer Hydroxyverbindung, wie beispielsweise N-Hydroxysuccinimid, eines wasserlöslichen N-Hydroxysuccinimids, wie beispielsweise N-Hydroxysuccinimid-3-sulfonsäure-Natriumsalz oder 1-Hydroxybenzotriazol, und/oder in Gegenwart einer Base, wie beispielsweise N-Methylmorpholin oder Triethylamin, zu den entsprechenden erfindungsgemäßen Ligandenverbindungen umgesetzt werden:



\* fakultativ

Die Substratspezifität von Target-Enzymen, wie etwa von MMP-2, MMP-3, MMP-9, Cathepsin B, D, L und H, ist bekannt (Netzel-Arnett et al. (1993), *Biochemistry* 32, 6427-6432, Shuja, S., Sheahan, K., Murnane, M.J. (1991), *Int.J.Cancer* 49, 341-346, Lah, T.T., Kos, J. (1998), *Biol. Chem.* 379, 125-130).

Beispielsweise sind Octapeptide (P<sub>4</sub> - P'<sub>4</sub>) für MMP-2 und MMP-9 (siehe Tabelle 1) identifiziert worden, welche die Spaltsequenz der Kollagenkette simulieren, und besonders effizient von MMP-2 und -9 gespalten werden:

Tabelle 1:

Peptid							
P <sub>4</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>1</sub>	P' <sub>1</sub>	P' <sub>2</sub>	P' <sub>3</sub>	P' <sub>4</sub>
-----							
Gly	Pro	Leu	Gly	Ile	Ala	Gly	Gln
Gly	Pro	Gln	Gly	Ile	Trp	Gly	Gln
Gly	Pro	Leu	Gly	Met	Trp	Ser	Arg

(Netzel-Arnett et al., *Biochemistry* 32, 1993, 6427-6432)

Die Peptide werden ausschließlich an der P<sub>1</sub>-P'<sub>1</sub>-Bindung enzymatisch gespalten.

Beim Prostata-spezifischen Antigen (PSA) sind substratspezifische Hexapeptid-Sequenzen (P<sub>4</sub>-P<sub>2</sub>') bekannt, d.h. -His-Ser-Ser-Lys-Leu-Gln-, Asn-Ser-Ser-Tyr-Phe-Gln-oder-Ser-Ser-Tyr-Tyr-Ser-Gly- bekannt, die zwischen P<sub>1</sub> und P'<sub>1</sub> durch PSA gespalten werden (Yang et al., *J. Peptide Res.* 54, 444-448, 1999; Denmeade et al., *Cancer Res.* 57, 4924-4930, 1997; Coombs et al., *Chemistry & Biology* 5, 475-488, 1998).

Des weiteren sind bei Cathepsin substratspezifische Dipeptide mit der Sequenz -Arg-Arg-, -Phe-Lys-, Gly-Phe-Leu-Gly, Gly-Phe-Ala-Leu oder Ala-Leu-Ala-Leu bekannt (Werle, B., Ebert, E., Klein, W., Spiess, E. (1995), *Biol. Chem. Hoppe-Seyler* 376, 157-164; Ulricht, B., Spiess, E., Schwartz-Albiez, R., Ebert, W. (1995), *Biol. Chem. Hoppe-Seyler* 376, 404-414).

Die Peptidsequenz, welche die für das Target-Enzym relevante Peptidspalt- bzw. -solbruchstelle enthält, kann auch so aufgebaut sein, daß die Peptidspaltstelle mehrfach wiederholt wird, wie beispielsweise durch:

-Gly-Pro-Leu-Gly—Ile-Ala-Gly-Gln-Gly-Pro-Leu-Gly—Ile-Ala-Gly-Gln

oder

-Phe-Lys-Phe-Lys-Phe-Lys-Phe-Lys-Phe-Lys-Phe-Lys-

oder es kann eine repetitive Peptidsequenz integriert werden, die den Abstand zwischen der thiolbindenden Gruppe und der relevanten Peptidspaltstelle vergrößert, wie beispielsweise durch:

-(Gly)<sub>n</sub>-Phe-Lys-Phe-Lys-

mit vorzugsweise  $n = 2$  bis 20, mehr bevorzugt  $n \leq 12$ ,

oder durch eine Oxaethylenglykol-Einheit als wasserlösliche Komponente

-(O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phe-Lys-Phe-Lys-

mit vorzugsweise  $n = 1$  bis 8.

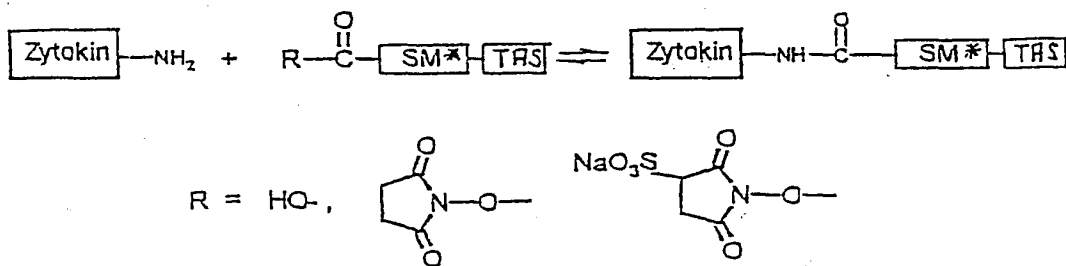
Ein wichtiges Merkmal dieser Ausführungsform der erfindungsgemäßen Ligandenverbindung ist die Tatsache, daß die für das jeweilige Target-Enzym relevante Peptidspaltstelle mindestens einmal in einem Oligopeptid, bestehend aus etwa 1 bis 30 Aminosäuren, vorkommt.

Die oben aufgeführten Oligopeptide sind repräsentative Beispiele für die enzymatisch spaltbare Bindung in den erfindungsgemäßen Ligandenverbindungen. Die oben genannten Proteasen sind Beispiele für krankheitsassoziierte Enzyme. Der therapeutische Ansatz kann selbstverständlich bei weiteren krankheitsassoziierten Proteasen angewandt werden.

Therapeutika- bzw. Diagnostikaderivate der erfindungsgemäßen Ligandenverbindungen, die ein Zytokin enthalten, können beispielsweise dadurch hergestellt werden, daß das Zytokin mit einer Spacermolekül-gekoppelten Trägermolekül-affinen Substanz, welche eine Carbonsäure oder eine aktivierte Carbonsäure



aufweist, umgesetzt wird:



\* fakultativ

Weist das Spacermolekül eine N-Hydroxysuccinimidester-Gruppe (N-Hydroxysuccinimid oder Natriumsalz von N-Hydroxysuccinimid-3-sulfonsäure) auf, wird es direkt mit dem Zytokin umgesetzt. Die Umsetzung des Zytokins mit einer Spacermolekül-gekoppelten Trägermolekül-affinen Substanz, die eine Carbonsäure aufweist, erfolgt in der Gegenwart eines Kondensationsmittels, wie zum Beispiel N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) oder N-Cyclohexyl-N'-(2-morpholinoethyl)-carbodiimid-metho-p-toluolsulfonat (CMC), und gegebenenfalls unter Zusatz von N-Hydroxysuccinimid oder dem Natriumsalz der N-Hydroxy-succinimid-3-sulfonsäure, zu den entsprechenden Trägermolekül-affinen Zytokinderivaten. Die Aufreinigung der so derivatisierten Zytokine erfolgt beispielsweise mit Hilfe der Ausschlußchromatographie. Die oben beschriebenen Umsetzungen sind im Stand der Technik bekannt (siehe z.B. Bioconjugate Techniques, G.T. Hermanson; Academic Press, 1996).

Bevorzugte Trägermolekül-affine Substanzen in der erfindungsgemäßen Ligan-  
denverbindung sind aus der Gruppe der Phthalocyanine, der Cumarine, der  
Flavonoide, der Tetracycline, der Naphthalene, der Aryl- und der Heteroaryl-  
carbonsäuren, der Lipide und Fettsäuren, beispielsweise langkettige Fettsäuren wie  
C<sub>16</sub>-C<sub>20</sub>-Fettsäuren, cyclischen oder linearen Tetrapyrrole und deren metall-  
organischen Verbindungen, beispielsweise Porphyrine und Protoporphyrine (z.B.  
Bilirubin und dessen Derivate, Hämatin und dessen Derivate), der mit  
Halogenatomen (Cl, Br oder I) 2-5-fach substituierten aromatischen Säurederivaten,  
wie Iophenoxinsäure, der organischen Farbstoffe, beispielsweise Evans Blau und  
Bromkresol-Farbstoffe wie Bromkresol-grün und Bromkresolpurpur, und der

Tryptophan- und Thyroxin-analogen Verbindungen sowie den Derivaten der vorstehend genannten Verbindungsklassen ausgewählt. Des weiteren können die als Trägermolekül-affine Substanzen verwendeten organischen Farbstoffe vor oder nach der Bindung an die therapeutisch und/oder diagnostisch wirksame Substanz bzw. an das Spacermolekül chemisch modifiziert bzw. derivatisiert werden, wobei jedoch das Bindungsverhalten im Vergleich zur nicht-modifizierten Verbindung mit dem Trägermolekül erhalten bleibt. Beispielsweise kann ein als Trägermolekül-affine Substanz verwendeter Farbstoff, z.B. ein Azofarbstoff, durch die vorstehend genannte chemischen Modifikation, beispielsweise durch Reduktion der Azogruppe oder durch Ersatz der Azogruppe durch eine C-C-Einfach- oder C-C-Doppelbindung, derart derivatisiert werden, daß er keine Farbe mehr aufweist.

Beispiele für Trägermolekül-affine Substanzen in der erfindungsgemäßen Ligandenverbindung sind aus folgenden Gruppen ausgewählt:

Naphthalin- und Naphtylderivate: beispielsweise

1,4,5,8-NAPHTHALINTETRACARBONSÄURE, NAPHTHOL,  
1,1'-(1,5-NAPHTHALINDIYL)BIS(3-CYCLOHEXYLHARNSTOFF),  
4-ESSIGSÄUREAMIDO-5-HYDROXY-2,7-NAPHTHALIN-DISULFONSÄURE,  
2-(2-HYDROXY-1-NAPHTHYLMETHYLENAMINO)BENZoesäure,  
9-FLUORENYLIDENAMINO N-(1-NAPHTHYL)CARBAMAT,  
2-(N-(1-NAPHTHYL)CARBAMOYL)CYCLOHEXANECARBONSÄURE,  
1,1'-(1,5-NAPHTHALINDIYL)BIS(3-(3-PYRIDYLMETHYL)HARNSTOFF),  
1,1'-(1,5-NAPHTHALINDIYL)BIS(3-BENZYLHARNSTOFF),  
2,2'-OXYBIS(ESSIGSÄURE (2-HYDROXY-1-NAPHTHYLMETHYLEN)-HYDRAZID),  
ADIPINSÄURE BIS((1-NAPHTHYLMETHYLEN)HYDRAZID),  
3-(N-PHENYLCARBAMOYL)-2-NAPHTHYL N-(5-CHLORO-2-METHOXYPHENYL)CARBAMAT,  
6-BENZOYL-2-NAPHTHYL PHOSPHAT, NATRIUM SALZ,  
L-ARGININ 4-METHOXY-BETA-NAPHTHYLAMID HYDROCHLORID,  
1-AMINO-8-NAPHTHOL-2,4-DISULFONSÄURE,  
FMOC-D-2-NAPHTHYLALANIN, LYS-ALA 4-METHOXY-BETA-NAPHTHYLAMID  
DIHYDROCHLORID,

4-(1,8-DIHYDROXY-3,6-DISULFO-2-NAPHTHYLAZO)-SALICYLSÄURE,  
1,1'-HEXAMETHYLENBIS(3-(1-NAPHTHYLMETHYL)HARNSTOFF,  
CARBOBENZYLOXYTRYPTOPHAN BETA-NAPHTHYLAMID,  
3-(N-(2-METHOXYPHENYL)CARBAMOYL)-2-NAPHTHYL N-(5-CHLORO-2-METHOXYPHENYL)CARBAMAT,  
2-(1-NAPHTHYL)-2-PHENYLESSIGSÄURE, 8-[(2-CARBOXYETHYL)THIO]-1-NAPHTHOESÄURE,  
3-[1-(2-CARBOXYETHYL)-2-OXO-1,2-DIHYDROACENAPHTHYLEN-1-YL]PROPANSÄURE, 3-[(1-NAPHTHYLAMINO)CARBONYL]BICYCLO[2.2.1]-HEPT-5-EN-2-CARBONSÄURE,  
N'',N'''-DI[1-(2-NAPHTHYL)ETHYLIDEN]KOHLENSÄURE DIHYDRAZID,  
4-[[4-(2-NAPHTHYL)-1,3-THIAZOL-2-YL]AMINO]-4-OXOBUTANSÄURE,  
FMOC-L-2-NAPHTHYLALANIN, 1,4,5,8-NAPHTHALINTETRACARBONSÄURE HYDRAT,  
BIS(2-NAPHTHYL) N,N'-(4-METHYL-1,3-PHENYLEN)BISCARBAMAT,  
8-HYDROXY-5-(1-NAPHTHYLAZO)-2-NAPHTHALINSULFONSÄURE, NATRIUM SALZ,  
N'1,N'3-DI(1-NAPHTHYLMETHYLIDEN)-2-BUTYLPROPANDIOHYDRAZID,  
(+/-)-1,1'-BINAPHTHYL-2,2'-DICARBONSÄURE,  
(+/-)-2,2'-DIMETHOXY-1,1'-BINAPHTHYL-3,3'-DICARBOXAMID,  
1-HYDROXY-4-(1-PHENYL-1H-TETRAZOL-5-YL-THIO)-2-NAPHTHOESÄURE, 3,3'-DIPHENYL-(1,1')BINAPHTHALENYL-2,2'-DICARBONSÄURE,  
2,6-DIMETHOXY-4-OXO-3,5-DIOXA-PHOSPHA-CYCLOHEPTA(2,1-A,3,4-A')DINAPHTHALEN-4-OL,  
4-((BR-4-ME-PHENYLIMINO)-ME)-3-HO-NAPHTHALIN-2-CARBONSÄURE (2-MEO-PH)-AMID,  
8-[(2-[(METHYLAMINO)CARBONYL]PHENYL)THIO]-1-NAPHTHOESÄURE,  
N-GLUTARYL-L-PHENYLALANIN-BETA-NAPHTHYLAMID,  
2-HYDROXY-3-NAPHTHOESÄURE-2-AMINOANTHRACHINONYLAMID PHOSPHAT,  
2-HYDROXY-3-NAPHTHOESÄURE-2-AMINOAZOBENZANILID PHOSPHAT,  
3-(5-(2-CARBOXY-ETHANSULFONYL)-NAPHTHALIN-1-SULFONYL)-PROPION-SÄURE,

4-((4-CL-PHENYLIMINO)-ME)-3-HO-NAPHTHALIN-2-CARBONSÄURE (2-MEO-PH)-AMID,  
4-HYDROXY-7-METHOXY-1-(3-METHOXY-PHENYL)-NAPHTHALIN-2-CARBONSÄURE,  
3,6-DISULFO-NAPHTHALIN-1,8-DICARBONSÄURE, L-ALA-ALA-L-PHE-ALPHA-NAPHTHYLAMID,  
CBZ-L-THR-L-VAL-BETA-NAPHTHYLAMID, CBZ-GLY-L-VAL-BETA-NAPHTHYLAMID,  
CBZ-ILE-L-ALA-BETA-NAPHTHYLAMID, CBZ-L-ALA-THR-BETA-NAPHTHYLAMID,  
DINATRIUM 4-(BENZOYLAMINO)-5-METHYL-2,7-NAPHTHALINDISULFONAT.  
NAPHTHALIN-1,4,8-TRICARBONSÄURE,  
2-[[2-(1-NAPHTHYL)ACETYL]AMINO]SUCCINSÄURE,  
(10-HO-10-PH-4H-8-THIA-7,10A-DIAZA-PENTALENO(1,2-A)NAPHTHALEN-9-YL)-ESSIGSÄURE,  
1-(NAPHTHALIN-2-CARBONYL)-3-NAPHTHALEN-2-YL-HARNSTOFF,  
1-(3-METHOXY-PHENYL)-3-(NAPHTHALIN-1-CARBONYL)-THIOHARNSTOFF, (S)-N-(1-(1-NAPHTHYL) ETHYL)SUCCINAMIDSÄURE,  
L-LYSYL-L-ALANIN-4-METHOXY-BETA-NAPHTHYLAMID HYDROBROMID,  
5-((2-(T-BOC)-GAMMA-GLUTAMYLAMINOETHYL)AMINO)NAPHTHALIN-1-SULFONSÄURE,  
8-([2-[(ACETYLOXY)METHYL]PHENYL]THIO)-1-NAPHTHOESÄURE,  
2-[[[(9H-FLUOREN-9-YLMETHOXY)CARBONYL]AMINO]-3-(2-NAPHTHYL)PROPANSÄURE,  
1-NAPHTHYL-ACETYL SPERMIN TRIHYDROCHLORID,  
4-[(2-ETHOXY-2-OXOETHYL)THIO]NAPHTHALIN-1,8-DICARBONSÄURE, FMOC-(R)-3-AMINO-4-(2-NAPHTHYL)-BUTYRIC ACID, 2,2'-BICHINONYL-DI-CARBONSÄURE;

Benzophenonderivate: beispielsweise

BENZOPHENON-2,4'-DICARBONSÄURE,  
3,3',4,4'-BENZOPHENONTETRACARBONSÄURE,  
2',3,4-BENZOPHENONTRICARBONSÄURE,  
2,2'-DIHYDROXY-4,4'-DIMETHOXY-5-SULFOBENZOPHENON,

4-[N-[2-(ESSIGSÄUREAMIDO)ETHYL]-N-METHYLAMINO]-2'-CARBOXY-2-HYDROXYBENZOPHENON;

Phthal- und Isophthalimid-derivate und Phthal- und Isophthalsäurederivate: beispielsweise

5-SULFOISOPHTHALSÄURE MONONATRIUM SALZ,  
 2-PHENYL-3-PHTHALIMIDOQUINOLIN-4-CARBONSÄURE,  
 2-PHTHALIMIDOGLUTARSÄURE,  
 2,5-BIS(2-HYDROXYETHYLAMINO)TEREPHTHALSÄURE,  
 2- und/oder 4-SULFOTEREPHTHALSÄURE,  
 5-SULFO ISOPHTHALSÄURE,  
 2,5-BIS(N-(2,5-XYLYL)CARBAMOYL)TEREPHTHALSÄURE,  
 4-[(2-CARBOXYPHENYL)THIO]ISOPHTHALSÄURE,  
 4-(4-ACETYL-3-HYDROXY-2-PROPYLPHENOXY)ISOPHTHALSÄURE,  
 2,4,6-TRIMETHYLANILIN SALZ,  
 4-(N-(4-METHOXYPHENYL)CARBAMOYL)ISOPHTHALSÄURE,  
 PHTHALSÄURE MONO-((2-CHLORO-PHENYL)-PHENYL-METHYL) ESTER,  
 4-(4-(3,4-DIMETHYL-PHENYLSULFANYL)-BENZOLSULFONYL)-PHTHAL-SÄURE,  
 4-(4-(4-CARBOXY-PHENOXY)-BENZOYL)-PHTHALSÄURE,  
 4-(4-CHLORO-BENZOYL)-PHTHALSÄURE,  
 5-(5-(4-HYDROXY-PHENYL)-3-PHENYL-4,5-DIHYDRO-PYRAZOL-1-YL)-ISOPHTHALSÄURE,  
 5-(5-(4-DIMETHYLAMINO-PH)-3-PHENYL-4,5-DIHYDRO-PYRAZOL-1-YL)-ISOPHTHALSÄURE,  
 PHTHALSÄURE MONO-(BIPHENYL-4-YL-PHENYL-METHYL) ESTER,  
 PHTHALSÄURE MONO-(1-METHYL-2,2-DIPHENYL-ETHYL) ESTER,  
 4,5-BIS-(4-AMINO-PHENOXY)-PHTHALSÄURE,  
 4,5-DI(4-METHOXYPHENOXY)PHTHALSÄURE;

Chinolin- und Isochinolinderivate: beispielsweise

N,N'-BIS(8-CHINOLYLOXYCARBONYL)-4-METHYL-1,3-PHENYLENDIAMIN, 3,3'-BIS(2-(2-CHINOLYL)VINYLAZOBENZOL,  
 8-SULFO-2,4-CHINOLINDICARBONSÄURE,

2-[4-(ACETYLAMINO)PHENYL]-7-METHYLCHINOLIN-4-CARBONSÄURE,  
3-(1,3-DIOXO-1H,3H-BENZO(DE)ISOCHINOLIN-2-YL)-BENZUESÄURE,  
DINATRIUM 3-METHYL-4-(CHINOLIN-2-YLMETHYLEN)PENT-2-ENDIOAT,  
2-(5-CARBOXY-PENTYL)-3-PH-1-PR-5,6,7,8-TETRAHYDRO-ISOCHINOLINIUM,  
1-(1H-INDOL-3-YL)-1H-ISOCHINOLIN-2-CARBONSÄURE PHENYLAMID,  
1-ET-6-F-4-OXO-7-(4-(2-OXO-PR)-PIPERAZIN-1-YL)-2H-CHINOLIN-3-CARBONSÄURE,  
N-ETHYL-3-(PYRIDIN-2-YL)-4-(CHINOLIN-4-YL)PYRAZOL-1-CARBOXAMID,  
2-[4-[(5-CHLORO-2-CHINOLYL)OXY]PHENOXY]PROPANSÄURE,  
N2-[2-[(3-CYANO-4-METHYL-2-CHINOLYL)THIO]PHENYL]-2-FURAMID,  
3-(1-[1,1'-BIPHENYL]-4-YL-1H-1,2,3,4-TETRAAZOL-5-YL)CHINOLIN-4(1H)-ON,  
Fmoc-BETA-(2-CHINOLYL)-ALA-OH,  
N-BENZYL-2-[(4-METHYL-5-CHINOLIN-6-YL-4H-1,2,4-TRIAZOL-3-YL)THIO]-ESSIGSÄUREAMID,  
Fmoc-ALA(3'-CHINOYL)-OH,  
Fmoc-(S)-2-TETRAHYDROISOCHINOLIN ESSIGSÄURE;

Anthrachinonderivate: beispielsweise

1,8-BIS(BENZAMIDO)ANTHRACHINON,  
N,N'-1,5-ANTHRACHINONYLEN-DIANTHRANILSÄURE;

Anthracenderivate: beispielsweise

2-(7-OXO-7H-BENZ(DE)ANTHRACEN-3-YLTHIO)ESSIGSÄURE,  
9,10-DIHYDRO-9,10-DIOXO-2,3-ANTHRACENDICARBONSÄURE,  
9-HYDROXYIMINO-9,10-DIHYDRO-ANTHRACEN-1-CARBONSÄURE;

Phenanthren-und Phenanthrolinderivate: beispielsweise

1,10-PHENANTHROLIN-2,9-DICARBONSÄURE,  
4-P-TOLYL-1,10-PHENANTHROLIN-2,9-DICARBONSÄURE,  
1,2,3,4-TETRAHYDRO-PHENANTHREN-1,2-DICARBONSÄURE,

Benzylidenderivate: beispielsweise

2,2'-OXYDIESSIGSÄURE BIS((4-ESSIGSÄUREAMIDO-BENZYLIDEN)-HYDRAZID),

2-(FURFURYLUREIDO)ESSIGSÄURE N2-(4-HYDROXY-3-METHOXYBENZYLIDEN)HYDRAZID,

2-(3-(3,4-DICHLOROPHENYL)UREIDO)ESSIGSÄURE (5-BROMO-2-HYDROXY-BENZYLIDEN)HYDRAZID,

2-(3-(2-ETHOXYPHENYL)UREIDO)ESSIGSÄURE (3,4-DIMETHOXYBENZYLIDEN)HYDRAZID,

2-(3-(4-METHOXYPHENYL)UREIDO)ESSIGSÄURE (2,3,4-TRIMETHOXY-BENZYLIDEN)HYDRAZID,

4-(3-(2-FLUOROPHENYL)UREIDO)BENZUESÄURE (3,4-DICHLOROBENZYLIDEN)HYDRAZID,

4-(3-(2-FLUOROPHENYL)UREIDO)BENZUESÄURE (4-METHYLBENZYLIDEN)HYDRAZID,

4-(3-(2-FLUOROPHENYL)UREIDO)BENZUESÄURE (4-METHOXYBENZYLIDEN)HYDRAZID,

4-(3-(2-FLUOROPHENYL)UREIDO)BENZUESÄURE (4-HYDROXY-3-METHOXY-BENZYLIDEN)HYDRAZID,

4-(3-(2-FLUOROPHENYL)UREIDO)BENZUESÄURE (4-ESSIGSÄUREAMIDO-BENZYLIDEN)HYDRAZID,

4-(3-(2-FLUOROPHENYL)UREIDO)BENZUESÄURE (3,4-DIMETHOXY-BENZYLIDEN)HYDRAZID,

2-(2-CHLOROBENZAMIDO)BENZUESÄURE (2-CHLORO-4-(DIMETHYLAMINO)-BENZYLIDEN)HYDRAZID,

2-(3-(3-CHLOROPHENYL)UREIDO)ESSIGSÄURE (4-BUTOXYBENZYLIDEN)-HYDRAZID,

2-(3-(6-METHYL-2-PYRIDYL)UREIDO)ESSIGSÄURE (3,4-DIMETHOXY-BENZYLIDEN)HYDRAZID,

2-(3-(2-ETHOXYPHENYL)UREIDO)ESSIGSÄURE (2-HYDROXYBENZYLIDEN)HYDRAZID,

2-(3-(2-ETHOXYPHENYL)UREIDO)ESSIGSÄURE (4-ESSIGSÄUREAMIDO-BENZYLIDEN)HYDRAZID,

N'1-(4-CHLOROBENZYLIDEN)-3-[5-(2,3-DICHLOROPHENYL)-2H-1,2,3,4-

TETRAAZOL-2-YL],  
 N'-1-BENZYLIDEN-2-[3-[(4-METHYL-1,3-THIAZOL-2-YL)METHYL]-4-OXO-3,4-DIHYDROPHTHAL,  
 2,6-BIS(4-ESSIGSÄUREAMIDOBENZYLIDEN)-1-CYCLOHEXANON,  
 N-BENZOYLANTHRANILSÄURE (4-HYDROXY-3-METHOXYBENZYLIDEN)-HYDRAZID,  
 4-(3-(3-CHLOROPHENYL)UREIDO)BENZONESÄURE (3-ETHOXY-4-HYDROXY-BENZYLIDEN)HYDRAZID,  
 4-(3-(3-CHLOROPHENYL)UREIDO)BENZONESÄURE (4-ETHOXY-3-METHOXY-BENZYLIDEN)HYDRAZID,  
 4-(3-(3-CHLOROPHENYL)UREIDO)BENZONESÄURE(2-CHLORO-4-(DIMETHYL-AMINO)BENZYLIDEN)HYDRAZID,  
 4-(3-(3-CHLOROPHENYL)UREIDO)BENZONESÄURE (3,4-DICHLORO-BENZYLIDEN)HYDRAZID,  
 4-FLUOROBENZYL N-(4-METHOXYBENZYLIDEN)-[(ANILINOCARBONYL)-AMINO]-METHANHYDRAZONO,  
 2-((2-HO-BENZYLIDEN)-AMINO)-5-(N'-(2-HO-BENZYLIDEN)-GUANIDINO)-PENTANSÄURE,  
 2,3-BIS-(3-METHOXY-BENZYLIDEN)-SUCCINSÄURE,  
 2,3-BIS-(3,4-DIMETHOXY-BENZYLIDEN)-SUCCINSÄURE,  
 2,3-BIS-(4-CHLORO-BENZYLIDEN)-SUCCINSÄURE,  
 2,3-DIBENZYLIDEN-SUCCINSÄURE,  
 BENZYLIDEN CBZ-NEURAMINSÄURE,  
 3-HYDROXY-2-((2-HYDROXY-BENZYLIDEN)-AMINO)-3-PHENYL-PROPIONSÄURE,  
 3-HO-3-(4-((2-HO-BENZYLIDEN)-AMINO)-PH)-2-PHENYLACETYLAMINO-PROPIONSÄURE;

Di- und Biphenylderivate: beispielsweise

3-CHLORO-4-BIPHENYLYL N-(2,5-DIMETHOXYPHENYL)CARBAMAT,  
 2'-BENZOYL-2-BIPHENYLCARBONSÄURE,  
 2'-[(4-FLUOROANILINO)CARBONYL][1,1'-BIPHENYL]-2-CARBONSÄURE,  
 3-(2,4,6-TRIMETHYLBENZOYL)-2-BIPHENYLCARBONSÄURE,



2'-BENZYL CARBAMOYL-BIPHENYL-2-CARBONSÄURE,  
 3-CHLORO-3'-METHYL-BIPHENYL-2,2'-DICARBONSÄURE,  
 2-HO-5-(4'-HO-BIPHENYL-4-YLAZO)-BENZONESÄURE,  
 2-[[[1,1'-BIPHENYL]-4-YLAMINO)CARBONYL]BENZONESÄURE,  
 3-(1-[1,1'-BIPHENYL]-4-YL-1H-1,2,3,4-TETRAAZOL-5-YL)CHINOLIN-4(1H)-ON, 2-  
 [[(3-[1,1'-BIPHENYL]-4-YL-3-OXOPROPYLIDEN)AMINO]OXY]-N-(5-iodo-2-  
 PYRIDINYL)ESSIGSÄURE,  
 4,4'-DI-BOC-DIAMINO BIPHENYL-2,2'-DICARBONSÄURE,  
 2,3,2'-BIPHENYLTRICARBONSÄURE,  
 3-CHLORO-4-BIPHENYLYL N-(2,5-DIMETHOXYPHENYL)CARBAMAT,  
 4,4'-BIS(3-(3-PYRIDYL)UREIDO)DIPHENYLMETHAN,  
 4,4'-BIS(3-METHYL-3-PHENYLUREIDO)DIPHENYLMETHAN,  
 4,4'-METHYLENBIS(1,3-DIPHENYL-1-ETHYLHARNSTOFF),  
 2,2'-CARBOXYDIPHENYLSULPHON, 2,3-DIPHENYL-SUCCINSÄURE,  
 1,3-DIPHENYL-1-(2-MORPHOLINO-1-CYCLOPENTEN-1-  
 YLCARBONYL)HARNSTOFF,  
 2-BENZOYLAMINO-3-(DIPHENYL-PHOSPHINOYL)-3-PHENYL-ACRYLSÄURE,  
 MESO-2,3-DIPHENYLSUCCINSÄURE,  
 4,5-DIPHENYL-2,3-DIHYDRO-1H-PYRAZOLO[3,4-C]PYRIDAZIN-3-ON,  
 2-HYDROXY-2,2-DIPHENYL-ESSIGSÄURE (1-(4-BROMO-PHENYL)-ETHYLIDEN)-  
 HYDRAZID,  
 2,5-DIPHENYL-FURAN-3,4-DICARBONSÄURE,  
 1-(2,3-DIPHENYL-ACRYLOYL)-3-(4-METHOXY-PHENYL)-THIOHARNSTOFF, N1-  
 [2-(1,3-DIPHENYL-1H-4-PYRAZOLYL)-1-(HYDRAZINOCARBONYL)VINYL]-2,4-  
 DICHLOROBENZONESÄURE,  
 N1-[1-[(BENZYLAMINO)CARBONYL]-2-(1,3-DIPHENYL-1H-PYRAZOL-4-  
 YL)VINYL]BENZAMID,  
 N2-ACETYL-O6-(DIPHENYLCARBAMOYL)GUANIN;

Tryptophan- und Indolderivate: beispielsweise

5-BENZYLOXYINDOL-3-ESSIGSÄURE,  
 6-BENZAMIDO-N-(2-(3-INDOLYL)ETHYL)HEXANAMID, N-(3-INDOLYLACETYL)-  
 DL-ASPARAGINSÄURE,

INDOL-3-ACETYL-L-ASPARAGINSÄURE,  
4-(3-INDOLYLMETHYLAMINO)BENZOEESÄURE,  
2-(2,2-BIS-(1H-INDOL-3-YL)-ETHYL)-PHENYLAMIN,  
2-((5-BROMO-1,3-DIOXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YLMETHYL)-AMINO)-  
BENZOEESÄURE,  
3-(2-(2-CARBOXY-BENZOYLAMINO)-ETHYL)-5-CHLORO-1H-INDOL-2-  
CARBONSÄURE,  
3-PHENYL-PYRROLO(2,1,5-CD)INDOLIZIN-1,2-DICARBONSÄURE,  
(R,S)-FMOC-1,3-DIHYDRO-2H-ISOINDOL CARBONSÄURE,  
1-(1H-INDOL-3-YL)-1H-ISOQUINOLIN-2-CARBONSÄURE PHENYLAMID,  
N'-2-[[4-(DIMETHYLAMINO)PHENYL]METHYLEN]-3-PHENYL-1H-INDOL-2-  
CARBOHYDRAZID,  
INDOL-3-ACETYL-DL-TRYPTOPHAN,  
2-(1,3-DIOXO-1,3-DIHYDRO-2H-ISOINDOL-2-YL)-5-OXO-5-(4-TOLUIDINO)-  
PENTANSÄURE,  
4-[(2-TERT-BUTYL-(1H)-INDOL-5-YL)AMINO]-1-[(2-CHLOROPHENYL)-  
CARBONYL]PIPERIDIN,  
2-[(2-CHLOROBENZOYL)AMINO]-N-[2-(1H-INDOL-3-YL)ETHYL]BENZAMID,  
5-(4-CHLOROANILINO)-2-(1,3-DIOXO-1,3-DIHYDRO-2H-ISOINDOL-2-YL)-5-  
OXOPENTANSÄURE,  
CARBOBENZYLOXY-L-METHIONYL-L-TRYPTOPHAN,  
CARBOBENZYLOXY-L-PHENYLALANYL-L-TRYPTOPHANAMID,  
N-ACETYL-5-BENZYLOXY-DL-TRYPTOPHAN,  
CARBOBENZYLOXYTRYPTOPHAN BETA-NAPHTHYLAMID,  
CARBOBENZYL-OXYNORVALYLTRYPTOPHANAMID,  
L-NORLEUCYL-L-TRYPTOPHAN,  
CARBOBENZYLOXY-L-TRYPTOPHYL-L-PHENYLALANINAMID,  
CARBOBENZYLOXY-L-TRYPTOPHYL-L-LEUCINAMID,  
CARBOBENZYLOXY-L-TRYPTOPHYLGLYCYLGLYCINE METHYL ESTER,  
N-BETA-FMOC-L-BETA-HOMOTRYPTOPHAN

Indanderivate: beispielsweise

4-SULFOBENZOEESÄURE (5-INDANYLMETHYLEN)HYDRAZID,

PHENYLINDAN DICARBONSÄURE,  
GLUTARSÄURE (5-INDANYLMETHYLEN)-HYDRAZID,  
MALONSÄURE (5-INDANYLMETHYLEN)-HYDRAZID,  
ADIPINSÄURE (5-INDANYLMETHYLEN)-HYDRAZID,  
5-(5-INDANYLMETHYLENAMINO)-SALICYLSÄURE,  
Fmoc-2-AMINOINDAN-2-CARBONSÄURE;

Hippursäurederivate: beispielsweise

N-ALPHA-HIPPURYL-L-HISTIDYL-L-LEUCIN,  
P-HYDROXYHIPURYL-HIS-LEU-OH,  
HIPURYL-HIS-LEU ACETAT SALZ,  
HIPURYL-ARG-GLY,  
HIPURYL-L-HISTIDYL-L-LEUCIN HYDRAT,  
HIPURYL-L-HISTIDYL-L-LEUCIN,  
N-ALPHA-HIPURYL-L-ARGININSÄURE HCL,  
HIPURYL-LYS-VAL-OH;

Imidazol- und Benzimidazolderivate: beispielsweise

N-(2-(2-PYRIDYL)-5-BENZIMIDAZOLYL)MALEAMINSÄURE,  
N-[2-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-YL)PHENYL]-N'-(4-METHOXYPHENYL)-  
THIOHARNSTOFF,  
4-[4-(8-METHYLIMIDAZO[1,2-A]PYRIDIN-2-YL)ANILINO]-4-OXOBUTANSÄURE, 4-  
[6-[2-(4-CARBOXYPHENYL)-1H-BENZO[D]IMIDAZOL-5-YL]-1H-  
BENZO[D]IMIDAZOL-2-YL]BEN,  
2-[3-(5-CARBOXY-1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-YL)PHENYL]-1H-  
BENZO[D]IMIDAZOL-5-CARBOXYL,  
5-(PIPERIDIN-1-CARBONYL)-1H-IMIDAZOL-4-CARBONSÄURE (2-BZ-4-BR-PH)-  
AMID,  
2-PHENYLTHIOMETHYL-1-(2,4-DICHLOROANILINOCARBONYLMETHYL)-1H-  
BENZIMIDAZOL,  
3-[6-ETHYL-7-HYDROXY-3-(1-METHYL-1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-YL)-4-OXO-4H-  
CHROMEN-2-YL,  
1-(3,4-DIMETHYLPHENYLAMINOCARBONYLMETHYL)-2-(2-

PHENYLVINYL)BENZIMIDAZOL,  
 2-(2-PHENYLVINYL)-1-(4-TRIFLUOROMETHOXYPHENYLAMINO-CARBONYL-  
 METHYL)BENZIMIDAZOL,  
 FMOC-L-ALA-4-[5-(2-AMINO)IMIDAZOYL];

Chinoxalinderivate: beispielsweise

2-(3-(BENZOLSULFONYL-CYANO-METHYL)-CHINOXALIN-2-YLOXY)-  
 BENZOESÄURE;

Pyridinderivate: beispielsweise

4,4'-BIS(3-(3-PYRIDYL)UREIDO)DIPHENYLMETHAN,  
 4,4'-METHYLENBIS(1-PHENYL-3-(3-PYRIDYLMETHYL)HARNSTOFF),  
 1,1'-HEXAMETHYLENBIS(3-(3-PYRIDYLMETHYL)HARNSTOFF),  
 4,4'-METHYLENBIS(N-(2-PYRIDYLOXYCARBONYL)ANILIN),  
 4,4'-METHYLENBIS(N-(3-PYRIDYLOXYCARBONYL)ANILIN),  
 4,4'-METHYLENBIS(1-PHENYL-3-(4-PYRIDYLMETHYL)HARNSTOFF),  
 4-(3-(2-FLUOROPHENYL)UREIDO)BENZOESÄURE (2-PYRIDYL-METHYLEN)-  
 HYDRAZID,  
 2-PHENYL-2-[2-(4-PYRIDYLCARBONYL)HYDRAZONO]ESSIGSÄURE,  
 N1-[2-(2,4-DICHLOROPHENOXY)PHENYL]-N2-(3-PYRIDYLMETHYL)-  
 ETHANDIAMID,  
 N'-[(ANILINOCARBONYL)OXY]-3-[(PYRIDIN-2-YLSULFONYL)METHYL]-  
 BENZOLCARBOXIMIDAMID,  
 N'-([[(2-CHLOROPYRIDIN-3-YL)AMINO]CARBONYL]OXY)-3-[(PYRIDIN-2-  
 YLSULFONYL)METHYL],  
 N1-(4-ISOPROPYLPHENYL)-2-[4-(3-PYRIDYL)PYRIMIDIN-2-YL]THIO]ESSIG-  
 SÄUREAMID,  
 2-([[(2-[(4-METHYLPHENYL)THIO]-3-PYRIDYL]CARBONYL)AMINO]-ESSIGSÄURE,  
 2-([[(2-(4-CHLOROPHENOXY)-3-PYRIDYL]CARBONYL)AMINO]ESSIGSÄURE,  
 2-([[(2-[(4-CHLOROPHENYL)THIO]-3-PYRIDYL]CARBONYL)AMINO]-ESSIGSÄURE,  
 N-(3-CHLOROPHENYL)-N'-[6-[(5-CHLORO-3-PYRIDYL)OXY]-3-PYRIDYL]-  
 HARNSTOFF,  
 N-(2,6-DICHLOROBENZOYL)-N'-[6-(3-PYRIDYLOXY)-3-PYRIDYL]HARNSTOFF,

ETHYL 2-[(5-CHLORO-3-PYRIDYL)OXY]-5-[[[(3,4-DICHLOROANILINO)CARBONYL]AMINO]BENZOAT,  
 N1-(3-PYRIDYLMETHYL)-2-[[[(2-CHLOROANILINO)CARBOTHIOYL]-AMINO]BENZAMID,  
 N-[[[6-(4-CHLOROPHENOXY)-3-PYRIDYL]CARBONYL]-N'-(4-CHLOROPHENYL)-HARNSTOFF,  
 N-(2-CHLOROPHENYL)-N'-[5-(2-PHENYLETH-1-YNYL)-3-PYRIDYL]-HARNSTOFF,  
 4-BENZYLAMINO-5-CYANO-6-(4-METHOXYPHENYL)-2-(4-PYRIDYL)-PYRIMIDIN,  
 N-(2-CHLOROPHENYL)-N'-[[5-(2-PHENYLETH-1-YNYL)-3-PYRIDYL]-CARBONYL]THIOHARNSTOFF,  
 N-(4-METHOXYPHENYL)-N'-[[5-(2-PHENYLETH-1-YNYL)-3-PYRIDYL]-CARBONYL]THIOHARNSTOFF,  
 FMOC-L-2-PYRIDYLALA,  
 N1-PHENYL-3-[2-(6-FLUORO-2-PYRIDYL)HYDRAZONO]-2-HYDROXY-IMINOBUTANAMID,  
 2-[[[6-[(4-METHYLPHENYL)THIO]-3-PYRIDYL]AMINO)CARBONYL]CYCLOPROPAN-1-CARBONSÄURE,  
 N'1-[3-(1H-PYRROL-1-YL)-2-PYRIDYL]-3,4-DICHLOROBENZOL-1-SULFONOHYDRAZID,  
 4-(METHYLNITROSAMINO)-1-(3-PYRIDYL)-1-BUTANYL BETA-D-GLU-CURO-NID,  
 4-(2,4-DICHLOROPHENYL)-5-(2-PHENYL-1-DIAZENYL)-2-(3-PYRIDYL)-PYRIMIDIN;

Cumarinderivate: beispielsweise

N-EPSILON-CBZ-L-LYSIN 7-AMIDO-4-METHYLCUMARIN HYDROCHLORID,  
 7-METHOXYCUMARIN-4-ACETYL-PRO-LEU, CUMARIN 6, CUMARIN 7, CUMARIN 138, CUMARIN 152, CUMARIN 314, CUMARIN 334, CUMARIN 337, CUMARIN 343;

Flavon- und Flavonoidderivate: beispielsweise

3'-BENZYLOXY-5,7-DIHYDROXY-3,4'-DIMETHOXYFLAVON,  
 FLAVON-3-DIPHOSPHAT,  
 3'-BENZYLOXY-5,7-DIHYDROXY-3,4'-DIMETHOXYFLAVON;

Pyrimidinderivate: beispielsweise

3-[(4-CHLORO-6-METHYLPYRIMIDIN-2-YL)AMINO]-2-[3-[(PHENYLTHIO)-METHYL]BENZOYL]ACRYL,  
 N-(4-CHLOROPHENYL)-N'-[3-[(2,5,6-TRICHLOROPYRIMIDIN-4-YL)AMINO]-PHENYL]HARNSTOFF,  
 2-BENZOYLAMINO-3-(2'-4-METHYLPYRIMIDYL)-AMINOPROPENOYL HYDRAZID-4-CHLOROBENZALDEHYD,  
 2-BENZOYLAMINO-3-(2'-(4'-METHYLPYRIMIDYL)-AMINOPROPENOYL HYDRAZID-4-BENZALDEHYDEHYD,  
 2-BENZOYLAMINO-3-(2'-(4'-METHYLPYRIMIDYL)-AMINOPROPENOYL HYDRAZID-4-METHYLBENZALDEHYD,  
 2-BENZOYLAMINO-3-(2'-(4'-METHYLPYRIMIDYL)-AMINOPROPENOYL HYDRAZID-4-METHOXYBENZALDEHYD,  
 2-BENZOYLAMINO-3-(2'-(4'-METHYLPYRIMIDYL)-AMINOPROPENOYL HYDRAZON-4-FLUOROBENZA,  
 3-((4-METHYLPYRIMIDYL)-2-AMINO)-2-BENZOYLAMINO ACRYLOYL HYDRAZIDDIMETHYLAMINO,  
 4-[[4-[(4,6-DIMETHYLPYRIMIDIN-2-YL)OXY]PHENYL]AMINO]-4-OXO-(2Z)-BUTENSÄURE,  
 4-[[4-[(4,6-DIMETHYLPYRIMIDIN-2-YL)THIO]PHENYL]AMINO]-4-OXO-(2Z)-BUTENSÄURE,  
 (2-AMINO-5-(3-AMINO-4-CHLORO-PHENYL)-PYRIMIDIN-4-YLSULFANYL)-ESSIGSÄURE,  
 2-HO-BENZUESÄURE (2-(5-ET-HO-ME-PYRIMIDIN-YLSULFANYL)-PH-ETHYLIDEN)-HYDRAZID,  
 (4-(3-(4-MEO-PHENYL)-THIOUREIDO)-6-METHYL-PYRIMIDIN-2-YLSULFANYL)-ESSIGSÄURE,  
 4-(2,4-DICHLOROPHENYL)-2-PHENYL-5-(2-PHENYL-1-DIAZENYL)PYRIMIDIN, N-(4-CHLOROPHENYL)-N'-[(1,3-DIBENZYLHEXAHYDROPYRIMIDIN-5-YL)METHYL]HARNSTOFF,  
 N-(2-CHLOROBENZOYL)-N'-[(1,3-DIBENZYLHEXAHYDROPYRIMIDIN-5-YL)METHYL]HARNSTOFF,

FMOC-2-AMINO-4-[(2-AMINO)PYRIMIDINYL]BUTANSÄURE,  
4-OXO-4-([2-[(5-PHENYLTHIENO[2,3-D]PYRIMIDIN-4-YL)AMINO]-  
ETHYL]AMINO)BUTANSÄURE;

Piperidinderivate: beispielsweise

N,N'-(METHYLENDI-4,1-PHENYLEN)BIS(3-METHYL-1-PIPERIDIN-CARBOX-  
AMID),  
N,N'-(METHYLENDI-4,1-PHENYLEN)BIS(4-METHYL-1-PIPERIDIN-CARBOX-AMID),  
N-[[1-(3-CHLORO-2-CYANOPHENYL)-4-PIPERIDYL]CARBONYL]-N'-(2,6-  
DICHLOROPHENYL)HARNSTOFF,  
N4-(1-BENZYL-4-PIPERIDYL)-3-(2,6-DICHLOROPHENYL)-5-METHYLISOXAZOL-  
4-CARBOXAMID,  
1,4-BIS(2-CARBOXYBENZOYL)PIPERAZIN,  
5-(PIPERIDIN-1-CARBONYL)-1H-IMIDAZOL-4-CARBONSÄURE (2-BZ-4-BR-PH)-  
AMID,  
FMOC-4-CARBOXYMETHYL-PIPERAZIN,  
4-FMOC-PIPERAZIN-1-YLESSIGSÄURE,  
2-[[2-(4-METHYLPIPERAZINO)PHENYL]METHYLEN]MALONSÄURE,  
1-BOC-PIPERIDIN-4-FMOC-AMINO-4-CARBONSÄURE,  
5-[(4-CHLOROBENZOYL)AMINO]-2-(3,5-DIMETHYLPIPERIDINO)-  
BENZONESÄURE,  
4-CHLORO-N-[4-[4-(2-METHOXYPHENYL)PIPERAZINO]BUTYL]BENZAMID,  
FMOC-L-ALA[3-(1-N-PIPERAZINYL(4-N-BOC))];

Sarcosinderivate: beispielsweise

CARBOBENZYLOXYSARCOSYL-L-ALANIN,  
CARBOBENZYLOXYGLYCYLGLYCYLSARCOSIN;

Oxazol-, Oxadiazol- und Isooxazolderivate: beispielsweise

N1-(3-CHLOROPHENYL)-5-(3-PHENYLISOXAZOL-5-YL)-1H-PYRAZOL-1-  
CARBOXAMID,  
N1-[2-[3-(4-CHLOROPHENYL)-1,2,4-OXADIAZOL-5-YL]PHENYL]-3,4-  
DICHLOROBENZAMID,

2-([2-[4-(1,3-OXAZOL-5-YL)ANILINO]-2-OXOETHYL]THIO)ESSIGSÄURE,  
 N-(5-METHYLISOXAZOL-3-YL)-N'-[(5-PHENYL-1,3,4-OXADIAZOL-2-YL)CARBONYL]HARNSTOFF,  
 N'-([[(2-FLUOROBENZOYL)AMINO]CARBONYL]OXY)-N-(5-METHYLISOXAZOL-3-YL)IMINOFORMAMID,  
 N-[3-(2-CHLOROPHENYL)-5-METHYLISOXAZOL-4-YL]-N'-(3,4-DIMETHOXY-PHENETHYL)HARNSTOFF,  
 N4-[2-CHLORO-5-(1-HYDROXYIMINOETHYL)PHENYL]-3-(2-CHLOROPHENYL)-5-METHYLISOXAZOL,  
 2,6-DICHLORO-N'-([[(3-(2,6-DICHLOROPHENYL)-5-METHYLISOXAZOL-4-YL)AMINO]CARBONYL]);

Pyrazol-, Tri- und Tetraazolderivate: beispielsweise

1-(2,5-DICHLORO-4-SULFOPHENYL)-5-PYRAZOLON-3-CARBONSÄURE,  
 CARBOXYPYRAZOLON-2,5-DISULFONSÄURE,  
 N-[4-[(4-CHLOROPHENYL)SULFONYL]-3-METHYL-2-THIENYL]-N'-(3-CYCLOPROPYL-1H-PYRAZOL,  
 N1-(1,3,5-TRIMETHYL-1H-PYRAZOL-4-YL)-2-([[(4-CHLOROANILINO)CARBONYL]AMINO]BENZAMID,  
 N-BENZOYL-N'-[3-CYCLOPROPYL-4-[2-(3,4-DICHLOROPHENYL)DIAZ-1-ENYL]-1H-PYRAZOL-5-Y,  
 1,5,1',5'-TETRAPHENYL-1H,1'H-(3,3')BIPYRAZOLYL,  
 2-[1-(4-METHOXYPHENYL)-3-METHYL-1H-PYRAZOL-5-YL]AMINO]BENZOEESÄURE,  
 N1-[2-(1,3-DIPHENYL-1H-4-PYRAZOLYL)-1-(HYDRAZINOCARBONYL)VINYL]-2,4-DICHLOROBENZAMID,  
 N1-[1-[(BENZYLAMINO)CARBONYL]-2-(1,3-DIPHENYL-1H-PYRAZOL-4-YL)VINYL]BENZAMID, 1-(3-CHLOROPHENYL)-5-(4-CHLOROPHENYL)-1H-PYRAZOL-3-CARBONSÄURE,  
 5-(4-CHLOROPHENYL)-1-(2,5-DICHLOROPHENYL)-1H-PYRAZOL-3-CARBONSÄURE,  
 5-(2-CHLOROPHENYL)-1-(2,4-DICHLOROPHENYL)-1H-PYRAZOL-3-CARBONSÄURE,



5-(2-CHLOROPHENYL)-1-(3-CHLOROPHENYL)-1H-PYRAZOL-3-CARBONSÄURE,  
 5-(2-CHLOROPHENYL)-1-(4-CHLOROPHENYL)-1H-PYRAZOL-3-CARBONSÄURE,  
 5-(2-CHLOROPHENYL)-1-(3,4-DICHLOROPHENYL)-1H-PYRAZOL-3-CARBONSÄURE,  
 N,5-BIS(4-CHLOROPHENYL)-1-(2,5-DICHLOROPHENYL)-1H-PYRAZOL-3-CARBOXAMID,  
 1-(4-CHLOROPHENYL)-5-(3,4-DICHLOROPHENYL)-1H-PYRAZOL-3-CARBONSÄURE,  
 1-(4-CHLOROPHENYL)-5-PHENYL-1H-PYRAZOL-3-CARBONSÄURE,  
 1-(2,4-DICHLOROPHENYL)-5-PHENYL-1H-PYRAZOL-3-CARBONSÄURE,  
 1-(4-METHYLPHENYL)-5-PHENYL-1H-PYRAZOL-3-CARBONSÄURE,  
 1-(4-FLUOROPHENYL)-5-PHENYL-1H-PYRAZOL-3-CARBONSÄURE,  
 5-(2-CHLOROPHENYL)-N-(3,4-DIMETHYLPHENYL)-1-PHENYL-1H-PYRAZOL-3-CARBOXAMID,  
 1-(2-CHLOROPHENYL)-5-PHENYL-1-H-PYRAZOL-3-CARBONSÄURE,  
 1-[2-(2,4-DICHLOROPHENOXY)PHENYL]-5-PHENYL-1H-1,2,3-TRIAZOL-4-CARBONSÄURE,  
 1-BENZYL-3-[2-[(1-METHYL-5-CARBOXYTHIOMETHOXY)-1,3,4-TRIAZOLYL]]-2-PYRIDON,  
 O-(2,4-DICHLOROBENZYL)-N-[1-PHENYL-1,2,4-TRIAZOL-3-OXYACETYL]FORMADOXIM,  
 FMOC-L-TRANSPRO(4-TETRAZOYL);

Thiazol- und Benzothiazolderivate: beispielsweise

1,1'-(4-METHYL-1,3-PHENYLEN)BIS(3-(2-BENZOTHAZOLYL)HARNSTOFF), 4,4'-METHYLENBIS(1-PHENYL-3-(2-THIAZOLYL)HARNSTOFF),  
 4-CHLORO-N'-[([2-(2,3-DICHLOROPHENYL)-1,3-THIAZOL-4-YL]AMINO)CARBONYL)OXY]BENZOL,  
 N-PHENYL-N-(4-CHLOROPHENYL)URIDO-3-(2-ETHOXYCARBONYLPHENYL)-1-AMINO THIAZOL,  
 2-(2,5-DIHYDROXYPHENYLTHIO)BENZOTHAZOL-5-SULFONSÄURE,  
 3-CARBOXYMETHYL-2-CARBOXYMETHYLSULFANYL-BENZOTHAZOL-3-IUM, CHLORID,

3-[6-(2-CARBOXYETHYL)[1,3]THIAZOLO[5',4':4,5]BENZO[D][1,3]THIAZOL-2-YL]PROPANSÄURE,  
 2-(2-(4-CHLOROPHENYL)-4-PHENYLTHIAZOL-5-YL)ESSIGSÄURE,  
 N-(2-BENZYL-SULFANYL-BENZOTHAZOL-6-YL)-SUCCINAMIDSÄURE, 2-(2-[[2-(1,3-BENZOTHAZOL-2-YL-SULFANYL)ACETYL]AMINO]-1,3-THIAZOL-4-YL)ESSIGSÄURE;

Triazinderivate: beispielsweise

N1-[4-(BENZOYLAMINO)-1-PHENYL-6-(PHENYLIMINO)-1,6-DIHYDRO-1,3,5-TRIAZIN-2-YL],  
 2-(3,5-DIOXO-2,3,4,5-TETRAHYDRO-(1,2,4)TRIAZIN-6-YLAMINO)-PENTANDISÄURE,  
 O6-(4-CHLOROBENZOYL)-3,5-DIOXO-2-PHENYL-4-PROPYL-2,3,4,5-TETRAHYDRO-1,2,4-TRIAZIN,  
 3-[3,5-DI(TERT-BUTYL)PHENYL]-N-(4-METHOXY-6-METHYL-1,3,5-TRIAZIN-2-YL)-2,2-DIOXO;

Morpholinderivate: beispielsweise

4,4'-METHYLENBIS(N-(2,6-DIMETHYLMORPHOLINOCARBOXAMIDO)ANILIN),  
 1,1'-HEXAMETHYLENBIS(3-(2-MORPHOLINOETHYL)HARNSTOFF),  
 1,3-DIPHENYL-1-(2-MORPHOLINO-1-CYCLOPENTEN-1-YLCARBONYL)HARNSTOFF,  
 N-(2-(4-DIMETHYLAMINO-PHENYL)-1-(MORPHOLIN-4-CARBONYL)-VINYL)-BENZAMID,  
 METHYL 5-[[[(3,5-DICHLOROANILINO)CARBONYL]AMINO]-2-MORPHOLINO-BENZOESÄURE,  
 FMOC-2-CARBOXYMORPHOLIN,  
 N-(2-MORPHOLINOETHYL)-4-OXO-4-[(2,3,6,7-TETRAHYDRO-(1H,5H)-BENZO[IJ]CHINOLIZIN];

Chromenderivate: beispielsweise

2-[[2-OXO-2-[(4-OXO-2-PHENYL-4H-CHROMEN-3-YL)AMINO]ETHYL]THIO)ESSIGSÄURE,

N1-(4-OXO-2-PHENYL-4H-CHROMEN-3-YL)-2-(ETHYLSULFONYL)ESSIGSÄUREAMID,  
2-OXO-2-[(4-OXO-2-PHENYL-4H-CHROMEN-3-YL)AMINO]ESSIGSÄURE;

Pyrrol- und Di-, Tri-, und Tetrapyrrolderivate und deren metallorganischen Verbindungen, d.h. Porphyrine und Protoporphyrine: beispielsweise

3-[1-CYANO-3-(2-PHENYLHYDRAZONO)PROP-1-ENYL]-1-PHENYL-5-(1H-PYRROL-1-YL),  
N'-[[(2,6-DICHLOROBENZOYL)AMINO]CARBONYLOXY]-N-[2,5-DICHLORO-4-(1H-PYRROL-1-YL),  
N-[4-(2,4-DICHLOROBENZOYL-2-PYRROLYL)-N'-PHENYL HARNSTOFF,  
O-(2,4-DICHLOROBENZYL)-N-[4-(2,4-DICHLOROBENZOYL)PYRROL-2-CARBONYL]FORMAMIDOXIM,  
5-(4-METHYLPHENYL)-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLIZIN-6,7-DICARBONSÄURE, 5-PHENYL-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLIZIN-6,7-DICARBONSÄURE,  
5-(3-CHLOROPHENYL)-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLIZIN-6,7-DICARBONSÄURE, 5-(4-CHLOROPHENYL)-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLIZIN-6,7-DICARBONSÄURE, 5-(4-FLUOROPHENYL)-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLIZIN-6,7-DICARBONSÄURE, 5-(4-METHOXYPHENYL)-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLIZIN-6,7-DICARBONSÄURE,  
3-PHENYL-PYRROLO(2,1,5-CD)INDOLIZIN-1,2-DICARBONSÄURE,  
1-(2-BENZO[1,3]DIOXOL-5-YL-ET)-2-(2-CARBOXY-ET)-OXO-PYRROLIDIN-CARBONSÄURE,  
FMOC-4-AMINO-1-BOC-PYRROLIDIN-2-CARBONSÄURE,  
1-[(9H-FLUOREN-9-YLMETHOXY)CARBONYL]PYRROLIDIN-2-CARBONSÄURE,  
1-(TERT-BUTOXYCARBONYLAMINOETHYL)-2-METHYL-5-PHENYLPYRROLE-3-CARBONSÄURE,  
2-N'-FMOC-AMINOMETHYLPYRROLIDIN-N-ESSIGSÄURE,  
3-N'-FMOCAMINOPYRROLIDIN-N-ESSIGSÄURE,  
(2S, 4RS)-4-FMOC-AMINO-1-BOC-PYRROLIDIN-2-CARBON  
SÄURE, BILIRUBIN, HÄMATIN;

Tri-, Tetra-, Pentasubstituierte Ethan- bzw. Propansäurederivate: beispielsweise  
N-(2-HYDROXYETHYL)ETHYLENDIAMINTRIESSIGSÄURE,

N-(2-HYDROXYETHYL)ETHYLENDIAMIN-N,N',N'-TRIESSIGSÄURE,  
 ETHYLENBIS(OXYETHYLENNITRIL)TETRAESSIGSÄURE,  
 1,6-DIAMINOHEXANE-N,N,N',N'-TETRAESSIGSÄURE,  
 N-(2-HYDROXYETHYL)ETHYLENDIAMINTRIESSIGSÄURE,  
 ETHYLENDIAMINTETRAESSIGSÄURE,  
 2-OXO-1,1,3,3-CYCLOHEXANETETRAPROPIONSÄURE,  
 N,N,N',N'-1,4-PHENYLENDIAMINTETRAESSIGSÄURE,  
 ETHYLEN GLYCOL BIS(BETA-AMINOETHYLETHER)-N,N,N',N'-  
 TETRAESSIGSÄURE,  
 ETHYLENGLYCOL-BIS(BETA-AMINOETHYLETHER)-N,N,N',N'-TETRAESSIG-  
 SÄURE,  
 DIETHYLENTRIAMINPENTAESSIGSÄURE:

Stilbenderivate: beispielsweise

2,3,5,4'-TETRAHYDROXYSTILBEN-2-O-BETA-D-GLUCOSID,  
 4,4' DIHYDRAZINO STILBEN 2-2' DISULFONSÄURE,  
 4-ACETAMIDO-4'-ISOTHIOCYANATOSTILBEN-2,2'-DISULFONSÄURE;

Mit Halogenatomen (Cl, Br oder I) 2-5-fach substituierten aromatischen

Verbindungen: beispielsweise 1-(4-BENZOYLPHENYL)-3-(2,4-

DICHLOROPHENYL)HARNSTOFF,

N,N'-(4-(ALPHA-CYANO-2,4-DICHLOROSTYRYL)-1,2-PHENYLEN)-  
 BIESSIGSÄUREAMID,

1-(2-BENZOYL-4-CHLOROPHENYL)-3-(2,5-DICHLOROPHENYL)HARNSTOFF,

1-(4-BENZOYLPHENYL)-3-(2,5-DICHLOROPHENYL)HARNSTOFF, 3',4'-

DICHLOROPHTHALANILINSÄURE, 1-(2-BENZOYL-4-CHLOROPHENYL)-3-(2,6-

DICHLOROPHENYL)HARNSTOFF, 1-(2-BENZOYL-4-CHLOROPHENYL)-3-(2,3-

DICHLOROPHENYL)HARNSTOFF, 1-(2-CARBOXYPHENYL)-3-(2,3-

DICHLOROPHENYL)HARNSTOFF, 1-(2-CARBOXYPHENYL)-3-(3,4-

DICHLOROPHENYL)HARNSTOFF, 2-[(2-CARBOXY-4,6-

DICHLOROPHENYL)THIO]-3,5-DICHLOROBENZOESÄURE, 4-[2-(2,4-

DICHLOROPHENOXY)ANILINO]-4-OXOBUT-2-ENOIC ACID, 4-[2-(2,4-

DICHLOROPHENOXY)ANILINO]-4-OXOBUTANSÄURE, N-BENZOYL-N'-[2-(2,4-

DICHLOROPHENOXY)PHENYL]THIOHARNSTOFF, 3-[(3,5-DICHLOROANILINO)CARBONYL]PYRAZIN-2-CARBONSÄURE, N1-(4-FLUOROPHENYL)-2-[(3,4-DICHLOROANILINO)CARBOTHIOYL]AMINO]BENZAMID, N-[2-(2,4-DICHLOROPHENOXY)PHENYL]-N'-(2,6-DIFLUOROBENZOYL)HARNSTOFF, N-(2-CHLORO-6-FLUOROBENZOYL)-N'-[2-(2,4-DICHLOROPHENOXY)PHENYL]HARNSTOFF, N1-[2-[5-(3,4-DICHLOROPHENYL)-1,3,4-OXADIAZOL-2-YL]PHENYL]-3-METHYLBENZAMID, ETHYL 2-[(5-CHLORO-3-PYRIDYL)OXY]-5-[(3,4-DICHLOROANILINO)CARBONYL]AMINO]BENZOEESÄURE, N-[2-(2,4-DICHLOROPHENOXY)BENZOYL]-N'-(2,4-DIFLUOROPHENYL)HARNSTOFF, N-[2-(2,4-DICHLOROPHENOXY)BENZOYL]-N'-(3,5-DICHLOROPHENYL)HARNSTOFF, 3-[(2,5-DICHLOROANILINO)CARBOTHIOYL]AMINO]PROPANSÄURE, N1-(4-[(3,4-DICHLOROANILINO)CARBOTHIOYL]AMINO]PHENYL)-2-HYDROXYBENZAMID, N1-(4-[(2,3-DICHLOROANILINO)CARBOTHIOYL]AMINO]PHENYL)-2-HYDROXYBENZAMID, N1-(3-[(3,4-DICHLOROANILINO)CARBOTHIOYL]AMINO]PHENYL)-2-HYDROXYBENZAMID, 1-(1-(3,4-DICHLOROBENZYL))-3-(2-METHOXYCARBONYLPHENYL)UREIDO-2-PYRIDON, 1-(1-(3,4-DICHLOROBENZYL))-3-(3-ISOPROPOXYPHENYL)UREIDO-2-PYRIDON, BIS-(4-METHYLPHENYLAMINO)MALONAMID-2-(2,4-DICHLOROBENZYL OXIM)-METHYLEN, 4-(3-(3-CHLOROPHENYL)UREIDO)BENZOEESÄURE (3,4-DICHLOROBENZYLIDEN)HYDRAZID, 3-(N-(3,4-DICHLOROPHENYL)CARBAMOYL)-5-NORBORNEN-2-CARBONSÄURE, 2-CARBOXYMETHYLTHIO-2',4'-DICHLORO-2-PHENYLESSIGSÄUREANILID, O-(2,4-DICHLOROBENZYL)-N-[1-PHENYL-1,2,4-TRIAZOL-3-OXYACETYL]FORMADOXIM, 3,3-DICHLORO-2-(4-CHLORO-BENZOYLAMINO)-ACRYLLSÄURE, 2-[(2-(3,5-DICHLOROANILINO)-2-EXOETHYL]THIO]NICOTINSÄURE, 1-[(2,3-DICHLOROANILINO)CARBOTHIOYL]AMINO]ETHYLPHOSPHONSÄURE, 2-[(2-(2,4-DICHLORO-5-ISOPROPOXYANILINO)-2-EXOETHYL]SULFANYL]ESSIGSÄURE, 2-[(2-[5-(BENZYLOXY)-2,4-DICHLOROANILINO]-2-EXOETHYL]SULFANYL)ESSIGSÄURE, 2-[(2-[2,4-

DICHLORO-5-(2-PROPYNYLOXY)ANILINO]-2-  
 OXOETHYL]SULFANYL)ESSIGSÄURE, 2,4-DICHLORO-N-[3-[(2,4-  
 DICHLOROBENZOYL)AMINO]-3-OXOPROPANOYL]BENZOLCARBOXAMID,  
 Fmoc-(R)-3-AMINO-4-(3,4-DICHLORO-PHENYL)-BUTTERSÄURE, Fmoc-2,4-  
 DICHLORO-L-PHENYLALANIN, 1-(2-BENZOYL-4-CHLOROPHENYL)-3-(2,4,5-  
 TRICHLOROPHENYL)HARNSTOFF, 3-(3-(2,4,5-  
 TRICHLOROPHENYL)UREIDO)BENZUESÄURE, N1-(4-FLUOROPHENYL)-2-  
 (BENZOYLAMINO)-3,5-DIBROMOBENZAMID, 2,3,5-TRIODOBENZUESÄURE,  
 IOPHENOXINSÄURE;

Farbstoffe aus der Klasse der Azofarbstoffe: beispielsweise P-  
 PHENYLAZOMALEANILIC ACID, 2-(2-PYRIDYLAZO)CHROMOTROPSÄURE, 2,2'-  
 AZOXYDIBENZUESÄURE, 4-(1,8-DIHYDROXY-3,6-DISULFO-2-NAPHTHYLAZO)-  
 SALICYLSÄURE, 3-(2-(2,5-DICHLOROPHENYLAZO)-5-(DIETHYLAMINO)-  
 PHENYL CARBAMOYL)-PROPIONSÄURE, 1-(4-(METHYLTHIO)PHENYL)-3-(4-  
 (PHENYLAZO)PHENYL)HARNSTOFF, 2-HO-5-(4'-HO-BIPHENYL-4-YLAZO)-  
 BENZUESÄURE, PYRIDYL-2-AZOCHROMOTROPSÄURE, SULFONAZO III,  
 BRILLIANT CROCEIN MOO (= ACID RED 73), TROPAEOLIN (=ACID ORANGE 6),  
 CHICAGOBLAU 6B, BORDEAUX R, ERIOCHROMSCHWARZ, ACID RED 151,  
 DISPERSE GELB 7, PONCEAU SS, DIMETHYLAMINO-1-NAPHTHYLAZO-4-  
 METHOXYBENZOLSULFONSÄURE, SUDAN II SÄURE ROT 88, MORDANT  
 BRAUN 1, TRYPANBLAU (=DIREKT BLAU 14), EVANS BLAU, SÄURE ORANGE 8,  
 SUDAN IV, MORDANT BRAUN 33, DIREKTGELB 50, HABA (= 2-(4'-  
 HYDROXYBENZOLAZO)-BENZUESÄURE), CONGO ROT, 8-HYDROXY-7-(4-  
 SULFOLNAPHTHYLAZA)-5-CHINOLINSÄURE, SULFANILAZOCHROMOTROP,  
 NAPHTHOLSCHWARZ, NITROROT, XYLIDINE PONCEAU, ORANGE G,  
 MORDANT GELB 10, BENZOPURPURIN 4B, CROCEIN ORANGE G,  
 METANILGELB, DIREKT ROT 81;

Farbstoffe aus der Klasse der Anthrachinone: beispielsweise ALIZARIN  
 COMPLEXON  
 (=N-(3,4-DIHYDROXY-2-ANTHRACHINONYLMETHYLIMINODIESSIGSÄURE),  
 ALIZARIN, REMAZOL BRILLIANT BLAU R, ALIZARIN GELB GG, ALIZARIN ROT S,

ALIZARIN BLUE BLACK B, NUCLEAR FAST RED;

Farbstoffe aus der Klasse der Phtaleine und Sulfophtaleine: beispielsweise BROMKRESOLGRÜN, TETRAIODOPHENOLPHTHALEIN, TETRABROMOPHENOLSULFONPHTHALEIN, BROMCRESOLLIA, THYMOLBLAU, BROMTHYMOLBLAU, KRESOLROT, JODPHENOLBLAU (=TETRAIODOPHENOLSULFONPHTHALEIN), BROMCHLORPHENOLBLAU, TETRABROMPHENOLBLAU, BROMPYROGALLOROT, COOMASSIE BRILLIANTBLAU R250, CHLORPHENOL RED XYLENOLBLAU, SÄURE VIOLET 17;

Di-, Tri-, Tetra-, Penta- und Hexapeptide, die durch Z (= Benzyloxycarbonyl), BOC (N-tert.-Butoxycarbonyl), FMOC (N-9-Fluorenylmethoxycarbonyl), Ac (= Acetyl) bzw. CBZ (=Carbobenzyloxy) substituiert sein können: beispielsweise Z-TYR-TYR-OH, Z-VAL-ALA-OH, Z-ILE-ALA-OH, AC-ALA-ALA-ALA-ALA-OH, Z-VAL-PHE-OH, Z-MET-PHE-OH, DL-LEUCYL-GLYCYL-DL-PHENYLALANIN, Z-PRO-D-LEU-OH, CARBOBENZYLOXY-L-VALYLGLYCYLGLYCIN, Z-LEU-GLY-GLY-OH, Z-ALA-GLY-GLY-OH, Z-ALA-TRP-OH, CARBOBENZYLOXY-L-METHIONYL-L-TRYPTOPHAN, CARBOBENZYLOXY-L-PHENYLALANYL-L-TRYPTOPHANAMID, CARBOBENZYLOXY-L-ISOLEUCYL-L-PHENYLALANINAMID, Z-PHE-MET-OH, Z-VAL-MET-OH, Z-LEU-MET-OH, CARBOBENZYLOXY-L-NORVALYL-L-LEUCIN, H-GLY-LEU-GLY-LEU-OH, Z-ILE-ILE-OH, Z-PHE-ILE-OH, Z-NVA-NVA-OH, N-ALPHA-Z-L-ARGININ HYDROBROMID, N-FORMYL-MET-LEU-PHE, FMOC-ASN-OH, H-PHE-ARG-OH, ARG-ILE, H-PHE-TYR-OH, Z-PHE-TYR, Z-GLU-TYR-OH, TYR-LEU, H-GLU(TYR)-OH, Z-LEU-ALA-OH, Z-TYR-ALA-OH, Z-PHE-ALA-OH, Z-GLY-ALA-OH, Z-GLY-GLY-ALA-OH, H-TYR-PHE-OH, PHE-PHE-PHE, Z-GLU-PHE-OH, Z-GLY-PHE-OH, H-GLU-GLY-PHE-OH, Z-LEU-GLY-OH, H-PHE-ASP-OH, H-ARG-ASP-OH, Z-GLY-ASP-OH, TYR-GLU, H-ARG-GLU-OH, H-GLU-ASP-OH, GLU-GLU, H-GLU-GLU-GLU-OH, Z-ALA-PRO-OH, Z-PHE-PRO-OH, Z-PHE-GLY-OH, H-PHE-GLY-GLY-OH, TYR-GLY-GLY, Z-GLY-GLY-GLY-OH, Z-THR-PHE-OH, Z-TYR-THR-OH, Z-ORN(Z)-OH, Z-HIS-PHE-OH, H-PRO-VAL-ASP-OH, PYR-ASN-GLY-OH, Z-TRP-ALA-OH, H-LEU-TRP-LEU-OH, H-MET-TRP-OH, H-GLU-TRP-OH, H-ARG-

TRP-OH, H-LYS-TRP-OH, AC-PHE-TRP-OH, H-TRP-TRP-OH, H-TRP-SER-OH, TRP-PHE, H-TRP-TYR-OH, H-TRP-LEU-OH, H-TRP-GLU-OH, H-ALA-PHE-GLY-OH, H-GLY-GLY-MET-OH, H-GLY-GLY-GLU-OH, ARG-LYS, H-LYS-GLU-OH, H-LYS-TYR-GLU-OH, H-LYS-GLU-GLY-OH, H-LYS-LYS-LYS-OH, Z-LEU-LEU-OH, Z-ALA-LEU-OH, Z-TYR-LEU-OH, Z-PHE-LEU-OH, Z-GLY-GLY-LEU-OH, H-DL-ALA-DL-LEU-GLY-OH, H-MET-PHE-GLY-OH, H-GLU-TYR-GLU-OH, H-MET-ARG-PHE-OH, H-PHE-ILE-OH, H-LEU-TRP-MET-OH, N-FORMYL-MET-PHE-MET, L-GLN-L-GLN-L-GLN, Z-ARG-OH HCL, H-ARG-ARG-OH ACOH, H-ALA-ARG-OH, Z-GLY-HIS-OH, N-ACETYL-5-BENZYLOXY-DL-TRYPTOPHAN, Z-GLY-TRP-OH, H-TRP-ILE-OH, LEU-ARG, Z-GLY-TYR-OH, CARBOBENZYLOXY-BETA-ALANYL-L-ALANIN, Z-GLY-GLY-SER-OH, MET-LEU-PHE, Z-GLY-GLY-PHE-OH, CARBOBENZYLOXY-BETA-ALANYL-L-PHENYLALANIN, Z-GLY-GLY-NLE-OH, H-ARG-ASP-OH, Z-ALA-GLU-OH, Z-GLY-GLY-PRO-OH, Z-ILE-GLY-GLY-OH, Z-BETA-ALA-GLY-GLY-OH, H-GLU-LYS-OH, Z-GLY-GLY-MET-OH, Z-GLY-GLY-ILE-OH, N-CBZ-BETA-ALA-BETA-ALA, N-ACETYL-MET-LEU-PHE, GLU-VAL-PHE, S-DECYLGLUTATHION, S-PROPYLGLUTATHION, S-BUTYLGLUTATHION, S-HEXYLGLUTATHION, S-OCTYLGLUTATHION, S-(P-CHLOROPHENACYL)GLUTATHION, S-(P-AZIDOPHENYLACYL)-GLUTATHION, Z-PRO-LEU-GLY-OH, Z-PRO-LEU-GLY-NH<sub>2</sub>, N-FORMYL-NLE-LEU-PHE, GLY-PHE-ARG, BOC-PHE-PHE-GLY-OH, H-ASP-GLU-OH, H-TYR-TYR-PHE-OH, H-GAMMA-GLU-TRP-OH, GLUTATHIONSULFONSÄURE, H-ASP-GLN-OH, H-ARG-GLY-ASP-OH, H-LYS-LYS-OH 2 HCL, ARG-SER-ARG, Z-ALA-PRO-TYR-OH, AC-PHE-TYR-OH, H-TYR-TYR-OH, H-ASP-PHE-OH, N-CARBONBENZOXYGLYCYL-DL-PHENYLALANIN, H-GLU-TYR-OH, S-ETHYLGLUTATHION, H-ALA-ALA-ALA-ALA-OH, H-ARG-LYS-OH, Z-VAL-LEU-OH, H-ARG-ARG-OH, N-FORMYL-NLE-LEU-PHE-OH, H-TYR-GLY-GLY-PHE-OH, ALA-GLY-SER-GLU, VAL-GLY-SER-GLU, H-ARG-GLY-ASP-ALA-OH, H-ARG-GLY-ASP-CYS-OH, H-ARG-GLY-ASP-SER-OH, ARG-GLY-GLU-SER, H-ARG-GLY-ASP-VAL-OH, H-GLY-ARG-GLY-ASP-OH, H-LYS-GLY-ASP-SER-OH, AC-ASP-GLU-OH, H-GLY-GLY-TYR-ARG-OH, AC-SER-ASP-LYS-PRO-OH, Z-GLY-GLY-GLY-GLY-GLY-OH, H-ALA-GLY-GLY-GLY-GLY-OH, H-LYS-TYR-LYS-OH, H-D-TYR-TRP-GLY-OH, BOC-ALA-GLY-GLY-OH, GLU-ALA-GLU, LYS-TYR-LYS, SER-ASP-GLY-ARG, AC-TYR-VAL-GLY, BZ-GLY-ALA-PRO, Z-GLY-PRO-LEU, Z-GLY-PRO-LEU GLY, Z-TYR-GLU-OH, H-ALA-ALA-TYR-



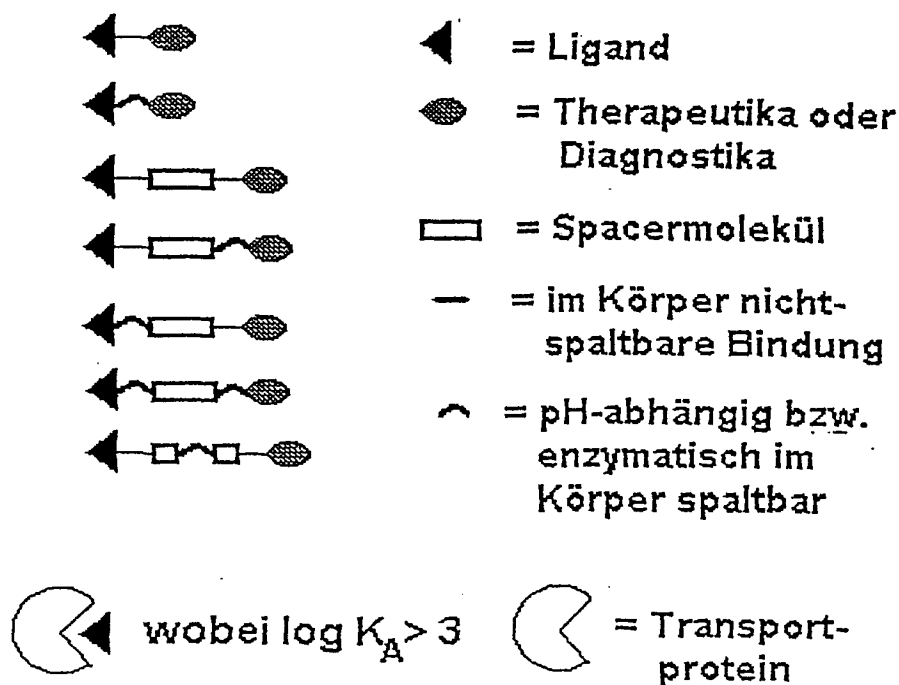
ALA-ALA-OH, SUC-ALA-ALA-ALA-4M-BETANA [?], H-ARG-TRP-OH SALZ, H-ARG-TYR-OH SALZ, H-ASP-ARG-BETA-NA, H-LYS-PHE-TYR-OH, Z-PRO-LEU-GLY-NHOH, H-GLY-GLY-ARG-ALA-OH, H-GLY-GLY-GLU-ALA-OH, H-GLY-GLY-GLY-GLY-GLY-OH, GLY-GLY-GLY-GLY-GLY-GLY, H-ILE-ARG-OH, H-LYS-THR-TYR-OH, H-LYS-TYR-SER-OH, H-MET-ARG-OH, PHE-GLY-GLY-PHE, H-PHE-TRP-OH, H-TYR-LYS-OH, H-TYR-TRP-OH, VAL-ALA-ALA-PHE, CARBOBENZYLOXYALANYLMETHIONIN, CARBOBENZYLOXYGLYCYLGLYCYLSARCOSIN, CARBOBENZYLOXYISOLEUCYLMETHIONIN, CARBOBENZYLOXYGLYCYLLEUCYLGLYCIN BENZYL ESTER, CARBOBENZYLOXYTRYPTOPHAN BETA-NAPHTHYLAMID, N-BENZYLGLYCYLGLYCYLPHENYLALANIN, CARBOBENZYLOXYNORVALYLTRYPTOPHANAMID, CARBOBENZYLOXYPHENYLALANYLGLYCYLGLYCIN METHYL ESTER, GLU-ALA-GLU-ASN, GLY-ARG-GLY-ASP, GLY-PRO-GLY-GLY, H-MET-GLY-MET-MET-OH, N-ACETYL-BETA-ASP-GLU, N-FORMYL-ALA-GLY-SER-GLU, SUC-ALA-ALA-VAL-OH, BOC-ALA-GLY-GLY-GLY-OH, ORN ORN-ORN, PHE-GLY-PHE-GLY, PRO-THR-PRO-SER, VAL-GLY-ASP-GLU, VAL-THR-LYS-GLY, AC-MET-ALA-SER-OH, AC-PRO-LEU-GLY-OH, BOC-PHE-GLY-OH, Z-TYR-LEU-NH<sub>2</sub>, H-VAL-VAL-GLY-OH, AC-D-PHE-TYR-OH, Z-HIS-TYR-OH, CARBOBENZYLOXY-L-TRYPTOPHYL-L-PHENYLALANINAMID, CARBOBENZYLOXY-L-TYROSYL-L-ALANINAMID, CARBOBENZYLOXY-L-SERYL-L-PHENYLALANIN, CARBOBENZYLOXY-L-PHENYLALANYLGLYCYLGLYCINAMID, CARBOBENZYLOXYGLYCYLGLYCYL-L-THREONIN, H-GLY-GLY-GLY-GLY-ALA-OH, Z-DL-GLU-OH, Z-HIS-GLY-OH, CARBOBENZYLOXY-L-HISTIDYLGLYCYLGLYCIN, CARBOBENZYLOXY-L-TYROSYL-L-THREONINAMID, Z-TRP-GLY-OH, Z-TYR-VAL-OH, CARBOBENZYLOXY-L-HISTIDYL-L-TYROSINAMID, CARBOBENZYLOXY-S-BENZYL-L-CYSTEINYL-L-LEUCINAMID, N,N'-BIS(CARBOBENZYLOXY)-L-LYSYLGLYCINAMID, CARBOBENZYLOXY-L-TRYPTOPHYL-L-LEUCINAMID, Z-TYR-PHE-OH, CARBOBENZYLOXY-L-ISOLEUCYL-L-TYROSINAMID, Z-TRP-PHE-OH, CARBOBENZYLOXY-L-TRYPTOPHYLGLYCYLGLYCIN METHYL ESTER, CARBOBENZYLOXY-L-SERYL-L-TYROSIN, CARBOBENZYLOXY-L-TYROSYLGLYCIN, Z-GLY-D-TRP-OH, H-TYR-

TYR-OH, BOC-D-GLN(XAN)-OH, H-ASP-ASP-ASP-OH, H-ASP-ASP-ASP-ASP-OH, H-ASP-ALA-SER-VAL-OH, H-MET-LEU-PHE-OH ACOH, H-D-TYR-GLU-GLY-OH, H-D-TYR-PHE-GLY-OH ACOH, H-TYR-THR-OH, H-D-TYR-TRP-GLY-OH ACOH, Z-ALA-TYR(BZL)-OH, Z-GLY-HIS-OH, Z-PHE-GLY-GLY-OH, GLYCYLGLYCYLGLYCYLGLYCYLALANIN, TRH-GLY, VAL-THR-CYS-GLY, H-ARG-GLU-OH, H-GLY-GLY-GLY-GLY-GLY-GLY-OH, H-TRP-PHE-OH, H-TYR-GLU-OH, H-ARG-TYR-OH, BOC-GLY-ASP-OH, BOC-PHE-GLY-GLY-OH, FMOC-ALA-ALA-OH, FMOC-ALA-GLY-OH, FMOC-ALA-PRO-OH, FMOC-GLY-GLY-GLY-OH, FMOC-GLY-PHE-OH, FMOC-GLY-PRO-OH, FMOC-GLY-VAL-OH, FOR-VAL-PHE-GLY-OH, H-LEU-LEU-GLY-OH, H-LYS-ARG-OH, H-MET-GLY-GLY-OH, H-MET-HIS-OH, H-PHE-ARG-OH HBR, H-PRO-VAL-GLY-OH, H-TRP-ASP-OH, H-TYR-GLY-GLY-OH, H-TYR-ILE-OH, H-TYR-LEU-OH, Z-ALA-ARG-OH, Z-ALA-ASP-OH, Z-GLU-LEU-OH, Z-GLU-VAL-OH, Z-GLY-GLU-OH, Z-GLY-GLY-TRP-OH, Z-GLY-GLY-TYR-OH, Z-HIS-ALA-OH, Z-HIS-TRP-OH, Z-ILE-SER-OH, Z-DL-LEU-DL-ALA-OH, Z-LEU-D-ALA-OH, Z-LEU-BETA-ALA-OH, Z-LEU-PHE-OH, Z-LEU-PRO-OH, Z-LEU-SER-OH, Z-PHE-PHE-OH, Z-PHE-TRP-OH, Z-PHE-VAL-OH, Z-PRO-BETA-ALA-OH, Z-SER-GLY-OH, Z-TRP-LEU-OH, Z-VAL-VAL-OH, AC-LYS(AC)-D-ALA-D-ALA-OH, AC-LYS(AC)-D-ALA-D-LYS-OH, AC-LYS(AC)-D-GLU-D-ALA-OH, H-D-GLU-D-GLU-OH, H-D-PHE-D-PHE-OH, H-D-VAL-D-VAL-D-VAL-D-VAL-OH, AC-HIS-GLY-HIS-OH, AC-HIS-PRO-PHE-OH, AC-HIS-SER-PHE-OH, AC-TYR-TYR-OH, BOC-GAMMA-GLU-LYS-OH, BOC-GLY-GLY-GLY-LYS-OH, BOC-PHE-GLY-GLY-GLY-OH, FMOC-ILE-PRO-OH, FMOC-NLE-NLE-OH, FMOC-PRO-PRO-OH, FMOC-VAL-PRO-OH, FOR-MET-LEU-GLU-OH, GLUTARYL-GLY-PHE-4M-BETA-NA, GLUTARYL-PHE-BETA-NA, H-ALA-ALA-ALA-ALA-D-GLU-OH, H-ALA-ALA-ALA-ALA-GLU-OH, H-ALA-ALA-ALA-TYR-ALA-OH, H-ALA-ALA-PRO-ALA-ALA-OH, H-ALA-ALA-TYR-ALA-OH, H-ARG-GLN-OH, H-ARG-GLY-GLY-OH, H-ARG-ILE-OH, H-ARG-PHE-ALA-OH, H-ARG-SER-ARG-OH, H-ASN-GLU-OH, H-ASP-ALA-HIS-LYS-OH, H-ASP-ALA-SER-GLY-GLU-OH, H-ASP-ASN-GLN-OH, H-ASP-TRP-OH, H-CIT-PHE-OH, H-D-ARG-PHE-OH, H-D-GLU-GLU-OH, H-D-PHE-SER(BZL)-PHE-OH, H-GAMMA-GLU-GAMMA-GLU-GLN-OH, H-GAMMA-GLU-GAMMA-GLU-GLU-OH, H-GAMMA-GLU-GAMMA-GLU-LYS-OH, H-GLN-TRP-GLU-OH, H-GLU-GLU-ASP-OH, H-GLU-GLU-BETA-NA, H-GLU-GLU-LEU-OH, H-GLU-HIS-GLY-OH, H-GLU-PHE-TYR-OH, H-GLU-PRO-GLU-THR-OH, H-GLU-SER-LEU-PHE-OH, H-

GLY-GLY-ARG-ANILIDE, H-GLY-GLY-GLY-BETA-ALA-OH, H-GLY-GLY-LYS-ALA-ALA-OH, H-GLY-GLY-TYR-ALA-OH, H-GLY-LEU-BETA-ALA-OH, H-GLY-LEU-DELTA-AMINOVALERIC ACID, H-GLY-LEU-LEU-GLY-OH, H-GLY-LYS-GLY-OH, H-GLY-LYS-HIS-OH, H-HIS-TRP-LYS-OH, H-ILE-ARG-PRO-OH, H-ILE-GLN-OH, H-LEU-LEU-VAL-PHE-OH, H-LEU-PHE-LEU-OH, H-LYS-ALA-PHE-GLY-OH, H-LYS-ARG-OH, H-LYS-GLY-GLU-OH, H-LYS-GLY-GLY-LYS-OH, H-LYS-GLY-LYS-OH, H-LYS-LEU-LYS-OH, H-LYS-PHE-LYS-OH, H-LYS-PRO-ARG-OH, H-LYS-PRO-ASN-OH, H-LYS-SER-LYS-OH, H-LYS-TYR-THR-OH, H-MET-ASP-GLY-OH, H-MET-GLN-OH, H-MET-LEU-GLY-OH, H-MET-SER-GLY-OH, H-MET-TRP-GLY-OH, H-MET-TYR-LYS-OH, H-ORN-ORN-ORN-OH, H-PHE-ARG-ARG-OH, H-PHE-GLN-GLY-PRO-OH, H-PHE-TRP-NH<sub>2</sub>, H-PRO-GLU-THR-OH, H-PRO-HIS-GLU-OH, H-PRO-LEU-GLY-GLY-OH, H-PRO-PHE-LYS-OH, H-SER-GLU-GLY-OH, H-SER-TYR-LYS-OH, H-THR-TYR-LYS-OH, H-THR-TYR-SER-LYS-OH, H-TRP-ARG-OH, H-TRP-GLU-TYR-OH, H-TRP-GLY-GLY-TYR-OH, H-TRP-MET-OH, H-TRP-PRO-TYR-OH, H-TYR-ARG-PRO-NH<sub>2</sub>, H-TYR-ARG-THR-NH<sub>2</sub>, H-TYR-GLN-OH, H-TYR-GLU-TRP-OH, H-TYR-LYS-TRP-OH, H-TYR-TYR-LEU-NH<sub>2</sub>, H-TYR-TYR-LEU-OH, H-VAL-ARG-OH, L-BETA-PHENYLLACTYL-GLN-TYR-OH, L-BETA-PHENYLLACTYL-GLY-TYR-OH, L-BETA-PHENYLLACTYL-PHE-TYR-OH, Z-ALA-ALA-LYS-OH, Z-ALA-PRO-GLY-OH, Z-ALA-PRO-LEU-OH, Z-ASP-MET-OH, Z-D-ALA-PHE-OH, Z-D-GLU-TYR-OH, Z-DL-LEU-GLY-OH, Z-GLU-MET-OH, Z-GLY-ALA-ALA-OH, Z-GLY-GLN-OH, Z-GLY-GLY-GLY-GLY-GLY-GLY-OH, Z-GLY-GLY-HIS-OH, Z-GLY-ILE-ALA-OH, Z-GLY-LEU-ALA-OH, Z-GLY-LEU-GLY-OH, Z-GLY-PHE-ALA-OH, Z-GLY-PRO-ALA-OH, Z-GLY-PRO-GLY-GLY-OME, Z-HIS-MET-OH, Z-ILE-HIS-OH, Z-LYS(Z)-ALA-OH, Z-LYS(Z)-GLY-OH, Z-LYS-LEU-OH, Z-PHE-ASP-OH, Z-PHE-GLU-OH, Z-PHE-LEU-ALA-OH, Z-TRP-MET-OH, Z-TRP-VAL-OH, Z-TYR-ILE-OH, Z-VAL-GLY-PHE-OH, Z-VAL-TRP-OH, GLY-GLY-L-PHE-L-MET, L-TRP-TRP, L-TRP-TYR, Z-TYR-GLY-GLY-OH, H-MET-ASP-PHE-NH<sub>2</sub>, Z-GLY-ARG-OH, Z-ILE-GLU-OH, Z-LEU-D-PHE-OH, Z-PYR-HIS-OH, Z-LEU-GLU-OH, L-ARG-PHE-ALA, L-ARG-ARG, L-ASP-L-ARG, L-ALA-ALA-ALA-L-PRO-L-ALA-ALA, L-ALA-LEU-ALA-GLY, L-ARG-PRO-PRO, N-ACETYL-D-TRP-D-TRP, N-BENZOYL-L-ARG-PHE-ALA, CBZ-DL-PHE-GLY-GLY HYDRAZIDE, CBZ-L-ARG-PHE, CBZ-L-ALPHA-ASP-GLU, CBZ-GLY-GLY-L-ARG, CBZ-L-GLU-TRP, CBZ-D-ALA-L-ALA, CBZ-L-ALA-D-LEU, CBZ-D-LEU-L-ALA, CBZ-L-LEU-D-LEU, CBZ-L-VAL-D-LEU, CBZ-D-VAL-D-LEU, CBZ-L-

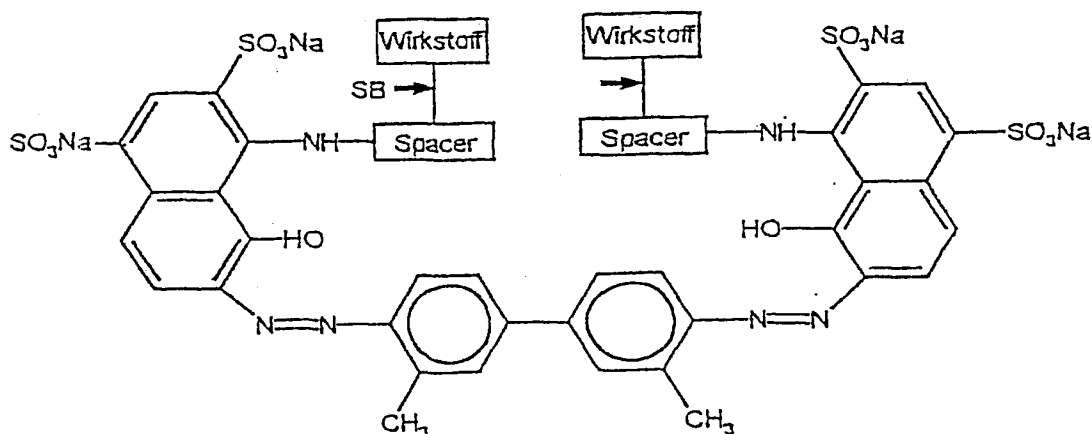
VAL-D-PHE, GLY-ALA-ALA-D-ALA-L-ALA, ALPHA-L-GLU-L-TRP-L-GLU, GAMMA-L-GLU-GAMMA-L-GLU-L-ALA, L-LYS-L-TRP OH, L-LEU-TRP-MET, L-LEU-TRP-LEU, L-LYS-TYR-LYS, L-PHE-L-ARG, L-PRO-PHE-ARG, L-PHE-D-PHE, L-SER-GLY-ALA-GLY-ALA-GLY, L-TYR-L-MET, L-TRP-GLY-GLY-TYR, D-TRP-D-TRP, L-TYR-TYR, H-THR-ARG-OH, FMOC-PHE-GLY-OH, FMOC-D-CIS-HYP-OH, FMOC-D-ALLO-THR-OH, FMOC-ALLO-THR-OH, FMOC-D-ASP-OH, PYR-TRP-GLY-NH<sub>2</sub>, H-PHE-PRO-ARG-OH, BOC-GLY-GLY-GLY-GLY-OH, Z-PHE-GLY-OH, FMOC-ALA-ALA-PRO-OH, BOC-GLY-PRO-GLY-OH.

Somit umfassen erfindungsgemäße Ligandenverbindungen mindestens eine therapeutisch und/oder diagnostisch wirksame Substanz und eine Trägermolekülaffine Substanz wie beispielsweise einen Protein-affinen Liganden, wobei zwischen beiden Spacermolekül vorhanden sein kann. Daher weisen erfindungsgemäße Ligandenverbindungen die folgenden allgemeinen Strukturen auf:

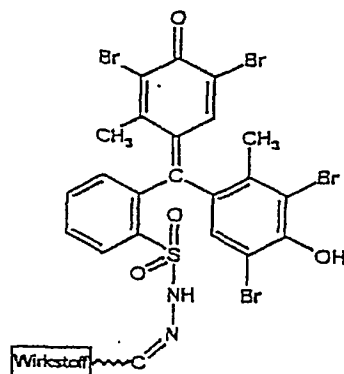


Am Beispiel des Evans Blau und des Bromkresols, die beide eine hohe Affinität zu Albumin besitzen, ist der Aufbau des erfindungsgemäßen Ligandensystems schematisch dargestellt:

SB = Sollbruchstelle, säurelabil oder enzymatisch spaltbar



allgemeiner Aufbau eines Protein-affinen Ligandensystems mit Evans Blau



allgemeiner Aufbau eines Protein-affinen Ligandensystems mit Bromkresolgrün

Durch die Bereitstellung der erfindungsgemäßen Ligandenverbindung können überraschenderweise Trägermolekül-affine Substanzen, wie beispielsweise die vorstehend genannten Liganden von Transportproteinen, die mit diesen in der Blutbahn eine starke nicht-kovalente Wechselwirkung eingehen, therapeutisch und/oder diagnostisch genutzt werden, indem therapeutisch und/oder diagnostisch wirksame Substanzen an solche Trägermolekül-affinen Substanzen kovalent gebunden werden. Da solche Ligandensysteme über den Trägermolekül-affinen,

beispielsweise Protein-affinen Liganden an das Trägermolekül, z.B. ein Transportprotein, binden, werden die an den Liganden gebundenen Therapeutika bzw. Diagnostika auf diesem Wege zu ihrem Zielort oder ihre Zielzellen bzw. zu einem pathogenen Gewebe wie beispielsweise einem Gewebe, das maligne entartete Zellen aufweist, transportiert. Erfindungsgemäß gewährleistet eine säurelabile bzw. enzymatisch spaltbare Bindung zwischen dem Wirkstoff und dem protein-affinen Liganden bzw. Spacer, daß der Wirkstoff am Wirkort intra- oder extrazellulär freigesetzt wird.

Die erfindungsgemäße Ligandenverbindung stellt daher ein neues überlegenes Prodrug-Konzept bereit, da die erfindungsgemäße Ligandenverbindung über die Trägermolekül-affine Substanz, welche eine starke physikalische Wechselwirkung mit dem Trägermolekül, beispielsweise einem Serumprotein wie Albumin eingeht, an den Wirkort transportiert und dort angereichert wird. Die erfindungsgemäße Ligandenverbindung weist außerdem eine hervorragende Löslichkeit im Wirkortmedium auf. Des weiteren hat die erfindungsgemäße Ligandenverbindung den Vorteil, daß zur Herstellung des Konjugats mit dem Trägermolekül letzteres nicht kovalent modifiziert wird, da die Wechselwirkung der Trägermolekül-affinen Substanz mit dem Trägermolekül physikalischer Natur ist. Bei der Herstellung solcher Konjugate entfallen somit zahlreiche sonst notwendige Arbeitsschritte, was eine erhebliche Zeit- und Materialersparnis und somit eine erhebliche Kostenreduktion mit sich bringt. Dies gilt auch deshalb, da die Ligandenverbindung nicht ex vivo mit dem Trägermolekül gekoppelt werden muß, sondern die Konjunktion am Wirkort stattfinden kann.

Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft daher ein Addukt bzw. ein Konjugat bzw. einen Komplex eines Trägermoleküls und der wie vorstehend definierten Ligandenverbindung.

Bevorzugte Trägermoleküle im erfindungsgemäßen Addukt sind wie oben definiert.

Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines wie oben definierten Addukts, umfassend die Schritte:

- (i) Herstellen der vorstehend definierten Ligandenverbindung und
- (ii) Inkontaktbringen der Ligandenverbindung mit dem Trägermolekül.

Vorzugsweise umfaßt das Inkontaktbringen den Schritt der oralen Applikation der Ligandenverbindung und/oder den Schritt des Injizierens der Ligandenverbindung in einen Organismus, mehr bevorzugt in die Blutbahn. Diese Vorgehensweise ermöglicht es, wie vorstehend ausgeführt, daß das Trägermolekül, beispielsweise Albumin, nicht isoliert werden muß und darüberhinaus eine weitere Material- und Zeitersparnis zu erreichen, da ein Syntheseschritt außerhalb des Organismus vermieden wird.

Im Anschluß an die Synthese der therapeutisch und/oder diagnostisch wirksamen Substanz wird eine injizierbare Arzneimittelzubereitung, enthaltend die therapeutisch oder diagnostisch wirksamen Substanz, in einer geeigneten Trägerflüssigkeit hergestellt. Die therapeutisch und/oder diagnostisch wirksame Substanz liegt in der Regel als Festsubstanz oder als Lösung vor, wobei übliche Träger und/oder pharmazeutische Hilfsstoffe, wie etwa Polysorbate, Glucose, Lactose, Mannose, Mannit, Citronensäure, Tromethamol, Triethanolamin oder Aminoessigsäure beigelegt sein können. Die injizierbare Arzneimittelzubereitung muß so hergestellt werden, daß die therapeutisch oder diagnostisch wirksame Substanz durch das Lösen in der injizierbaren Trägerflüssigkeit nicht deaktiviert, abgespalten oder hydrolysiert wird. Weiterhin muß gewährleistet werden, daß die säurelabile Bindung in der pharmakologisch aktiven Substanz, die beispielsweise eine Ester-, Acetal-, Ketal-, Imin-, Hydrazon, Carboxylhydrazon- oder Sulfonylhydrazon-bindung ist, nicht hydrolysiert wird. In der Regel liegt der pH-Wert im Bereich von pH 5,0 bis 9,0, vorzugsweise von pH 6,0 bis pH 8,0.

Die verwendeten Trägerflüssigkeiten sind annähernd isotonische Puffer, z.B. Phosphat-, Acetat- oder Citratpuffer, wie beispielsweise 0,004 M Natriumphosphat, 0,15 M NaCl - pH 6,0-7,0 oder 0,01 M Natriumacetat, 0,15 M NaCl - pH 5,0-6,5. Die verwendete Trägerflüssigkeit kann auch eine isotonische Natriumchloridlösung sein. Die Puffer können übliche Träger und/oder Hilfsstoffe enthalten, um eine Isotonie zu

gewährleisten, wie etwa Polysorbate, Glucose, Lactose, Mannose, Mannitol, Citronensäure, Tromethamol, Triethanolamin oder Aminoessigsäure.

Die Löslichkeit der therapeutisch oder diagnostisch wirksamen Substanz in der injizierbaren Trägerflüssigkeit kann durch pharmazeutische Lösungsmittel, wie beispielsweise Ethanol, Isopropanol, 1,2-Propylenglykol, Glycerol, Macrogole, Polyethylenglykole bzw. Polyethylenoxide oder durch Lösungsvermittler, z.B. Tween, Cremophor oder Polyvinylpyrrolidon, verbessert werden. Zu diesem Zweck wird die therapeutisch oder diagnostisch wirksame Substanz entweder in dem pharmazeutischen Lösungsmittel bzw. Lösungsvermittler gelöst und anschließend mit einem Salzpuffer verdünnt oder eine Trägerflüssigkeit, enthaltend den Salzpuffer und mindestens ein pharmazeutisches Lösungsmittel bzw. Lösungsvermittler, wird zum Lösen der pharmakologisch aktiven Substanz direkt verwendet. Die Konzentration der pharmazeutischen Lösungsmittel bzw. Lösungsvermittler überschreiten dabei nicht die Mengen, die vom Arzneimittelgesetz vorgeschrieben sind.

Der Lösevorgang der therapeutisch oder diagnostisch wirksamen Substanz in der Trägerflüssigkeit ist im allgemeinen nach wenigen Minuten abgeschlossen, so daß eine injizierbare Arzneimittelzubereitung für einen Patienten am Krankenbett zur Verfügung gestellt werden kann.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform umfaßt das erfindungsgemäße Verfahren den weiteren Schritt des Bereitstellens des Trägermoleküls, und das Inkontaktbringen der Ligandenverbindung mit dem Trägermolekül erfolgt *ex vivo*. Auf diesem Wege kann, falls notwendig, die Selektivität der Ligandenverbindung für ein Trägermolekül, beispielsweise einem Transportprotein wie Albumin oder einem Transportprotein, das in geringen Mengen im Blut vorkommt, wie beispielsweise Transcortin, verbessert werden.

Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft ein Arzneimittel, enthaltend eine wie oben definierte Ligandenverbindung und/oder ein wie oben definiertes Addukt, und gegebenenfalls mindestens einen pharmazeutisch



verträglichen Träger und/oder einen Hilfsstoff und/oder ein Verdünnungsmittel. Das erfindungsgemäße Arzneimittel kann bevorzugt zur Behandlung von Krebskrankheiten, Autoimmunerkrankungen, akuten oder chronisch-entzündlichen Erkrankungen, die durch Viren oder Mikroorganismen, wie beispielsweise Bakterien, und/oder Pilze verursacht werden, verwendet werden.

Noch eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft einen diagnostischen Kit, enthaltend eine wie oben definierte Ligandenverbindung und/oder eine wie oben definiertes Addukt. Der erfindungsgemäße diagnostische Kit kann bevorzugt zum Nachweis der wie vorstehend definierten Erkrankungen und/oder zum Nachweis von Trägermolekülen und/oder deren Verteilung im Körper verwendet werden.

Die vorstehend beschriebenen therapeutischen und/oder diagnostischen Ligandensysteme stellen Formulierungen von Therapeutika und/oder Diagnostika dar, die aufgrund ihrer Affinität zu bestimmten Trägermolekülen das pharmakokinetische Profil der Therapeutika bzw. Diagnostika entscheidend verändern und verbessern. Nachdem die Ligandenverbindung in eine Körperflüssigkeit gelangt oder auch außerhalb des Körpers mit dem betreffenden Trägermolekül, beispielsweise einem Transportprotein wie Albumin, zusammengebracht wird, bindet sie aufgrund physikalischer Wechselwirkungen an das Trägermolekül, um so als Transportform vorzuliegen, so daß das in der Ligandenverbindung enthaltene Therapeutikum und/oder Diagnostikum zum Zielort transportiert wird und/oder in einer dosierten Form freigesetzt wird.

Die folgenden Beispiele erläutern die vorliegende Erfindung näher.

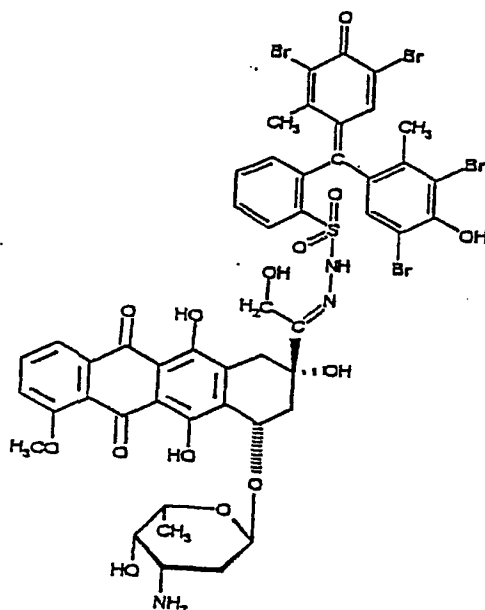
## BEISPIELE

Alle Verbindungen wurden durch  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR charakterisiert. Für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60, 0,06 mm-0,1 mm verwendet.

**Herstellung der erfindungsgemäßen Trägermolekül-affinen**

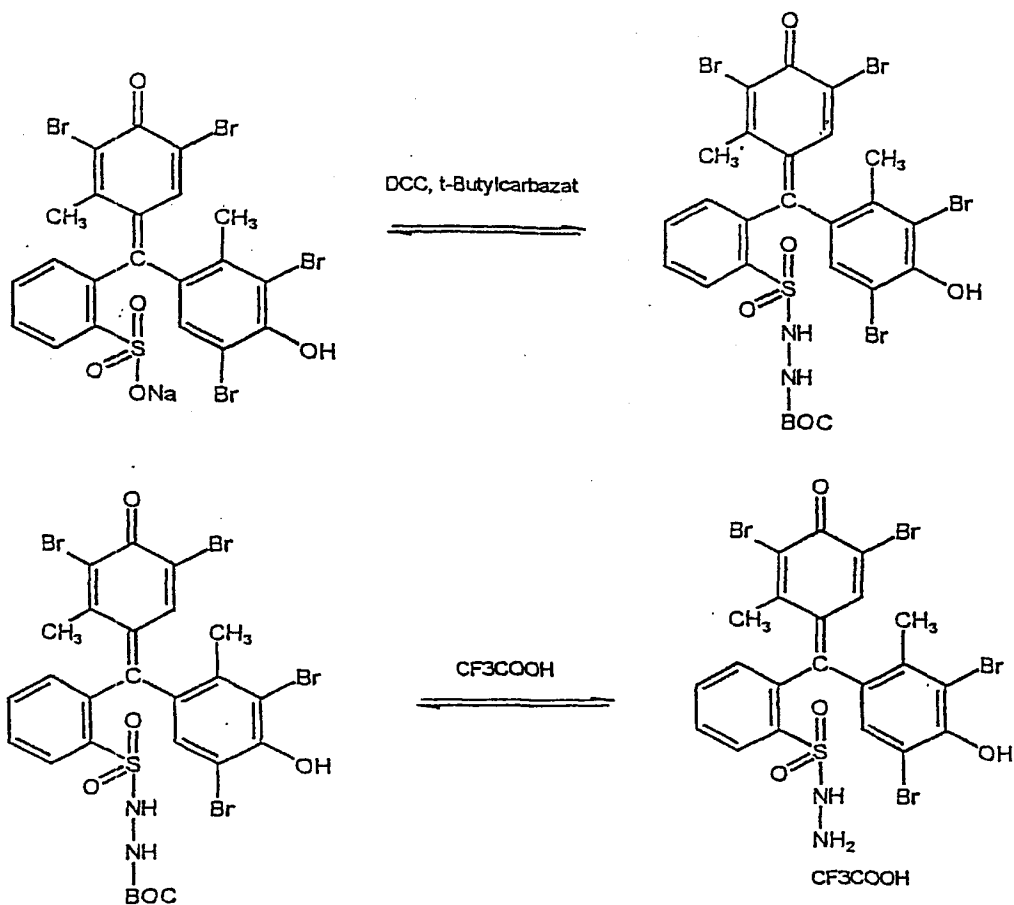
### Ligandenverbindung BK-DOX1

Bromkresolgrünsulfonsäurehydrazid wurde mit dem Zytostatikum Doxorubicin zu dem entsprechenden Sulfonsäurehydrazon-Derivat umgesetzt (nachstehend mit BK-DOX1 abgekürzt):



Bromkresolgrünsulfonsäurehydrazid wurde dabei in zwei Schritten - wie nachstehend aufgeführt - hergestellt:

1. Umsetzung von Bromkresolgrünsulfonsäure-Natriumsalz mit N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid und einem zehnfachen Überschuß an tert.-Butylcarbazat in absolutem Tetrahydrofuran (THF). Das Produkt wurde über Kieselgel isoliert. THF:Hexan = 3:2.
2. Spaltung der BOC-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure und Fällung des Hydrazids mit Ether.



#### Synthese von Bromkresolgrünsulfonsäurehydrazid:

4,32 g (6 mmol) Bromkresolgrünsulfonsäure-Natriumsalz und 7,93 g (60 mmol) tert.-Butylcarbazat werden in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und mit 1,36 g (6,6 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), gelöst in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran, versetzt. Die Reaktionsmischung wird 16 h lang bei Raumtemperatur gerührt, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der ölige Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel; Tetrahydrofuran:Hexan= 3:2). Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 300 mg Bromkresolgrünsulfonsäure-tert.-butylcarbazatester; R<sub>f</sub>-Wert (Tetrahydrofuran : Hexan = 3:2) = 0.35.

200 mg Bromkresolgrünsulfonsäure-tert.-butylcarbazatester werden in 1,0 ml Trifluoressigsäure gelöst und 1 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Trifluoressigsäure wird im Vakuum entfernt und der Ansatz mit 10 ml trockenem

Ether behandelt, so daß man nach dem Abfiltrieren des Feststoffs und Waschen mit n-Hexan 180 mg Bromkresolgrünsulfonsäurehydrazid Trifluoracetatsalz erhält.

*Synthese von BK-DOX-1:*

30 mg (0,05 mmol) Doxorubicin und 123 mg (0,15 mmol) Bromkresolgrünsulfonsäurehydrazid Trifluoracetatsalz und 10 µl Trifluoressigsäure werden in 10 ml Ethanol absolut gelöst und 24 Stunden im Dunkeln bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird auf ~5 ml im Vakuum eingeeengt, und das Produkt mit 50 ml wasserfreiem Ethylacetat zur Trübung gebracht und danach bei +5 °C 16 h lang kaltgestellt. Der Niederschlag wird durch Zentrifugation erhalten. Danach wird zweimal mit 6 ml Ethylacetat gewaschen und nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 45 mg des Produkts.  $R_f = 0,16$  (reversed phase, 50%  $\text{CH}_3\text{CN}$  / 50%  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  pH 7,0, + 2 g/l Heptansulfonsäure)

***Bindungsverhalten mit Humanserumalbumin***

Bromkresolgrün bzw. Bromkresolgrünsulfonsäure weisen Bindungskonstanten für Humanserumalbumin (HSA) von  $\log K_A \gg 10^7$  auf und können selbst nach Inkubationszeiten von nur wenigen Sekunden mit HSA (molares Verhältnis 1:1 bei physiologischen Konzentrationen) über eine Ausschlußchromatographie, beispielsweise mit Sephadex® G-25, nicht isoliert werden, sondern eluieren im Gegensatz zu freiem Doxorubicin zusammen mit HSA.

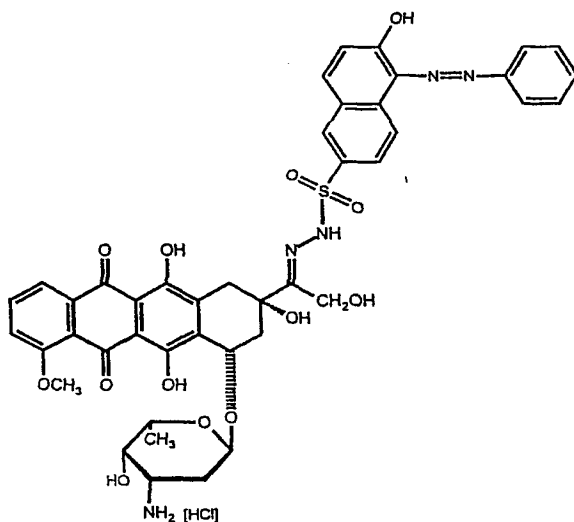
Des weiteren weisen Bromkresolgrün bzw. Bromkresolgrünsulfonsäure keine hohe Affinität zu anderen Plasmaproteinen auf: Wird Bromkresolgrünsulfonsäure mit Transferrin inkubiert, läßt sich Bromkresolgrünsulfonsäure durch Ausschlußchromatographie mit Sephadex® G-25 fast vollständig zurückgewinnen.

Das Sulfonsäurehydrazon-Derivat BK-DOX1 zeigt bei den oben beschriebenen Inkubationsversuchen ein ähnliches Verhalten wie Bromkresolgrün bzw. Bromkresolgrünsulfonsäure.

Somit zeigt die erfindungsgemäße Trägermolekül-affine Ligandenverbindung BK-DOX1 eine sehr hohe Bindungskonstante für das Transportprotein Humanserumalbumin, die überraschenderweise mehrere Zehnerpotenzen größer als diejenige von freiem Doxorubicin ist. Daher ist BK-DOX1 nach Inkontaktbringen mit HSA oder nach Injektion in die Blutbahn fest an dieses Blutprotein gebunden. Da weiterhin BK-DOX1 eine Sulfonylhydrazonbindung als säurelabile Bindung zwischen der Trägermolekül-affinen Substanz und dem Zytostatikum aufweist, kann im sauren Milieu des Tumorgewebes oder in den sauren intrazellulären Kompartimenten der Tumorzelle Doxorubicin als Wirkstoff freigesetzt werden, um dort seine therapeutische Wirksamkeit zu entfalten.

***Herstellung von Doxorubicinderivaten mit Albumin-bindenden Liganden (Crocein Orange, Stearinsäurehydrazid)***

Herstellung des Doxorubicinderivats mit Crocein Orange-Sulfonsäurehydrazid (DOXO-CROC)



*Herstellung von Crocein Orange G-Säurechlorid*

10 g (28,5 mmol) Crocein Orange G (Natriumsalz) und 20 g (96,0 mmol) Phosphorpentachlorid werden als festes Pulver 45 min lang unter Rückfluß bei

150°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung in 150 ml trockenem Diethylether aufgenommen, filtriert und mit 250 ml trockenem n-Hexan gefällt. Der Ansatz wird bei -20°C 12 h lang gelagert. Anschließend wird der Niederschlag abfiltriert und viermal mit jeweils 60 ml n-Hexan gewaschen. Nach dem Trocknen des Niederschlags im Hochvakuum erhält man 3,2 g als orangenes Pulver.  $R_f=0,48$  (Tetrahydrofuran)

#### *Herstellung von Crocein Orange Säurehydrazid*

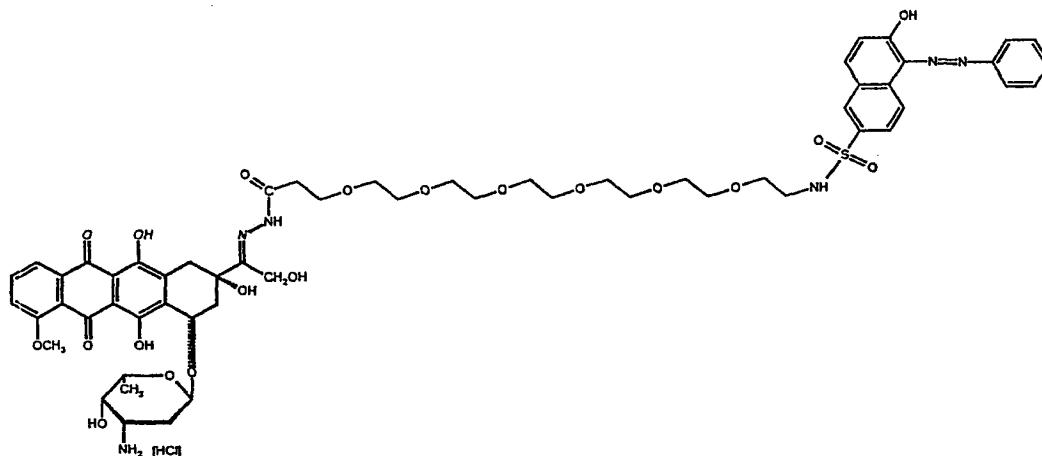
3,65 g (10,5 mmol) Crocein Orange-Säurechlorid werden in 10 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst. Unter Rühren werden 2,09 g (15,8 mmol) tert.-Butylcarbazat, gelöst in 15 ml trockenem Tetrahydrofuran, zugegeben. Anschließend werden bei Raumtemperatur 1,46 ml Triethylamin, gelöst in 5 ml trockenem Tetrahydrofuran, zugegeben und 16 h lang gerührt. Der Ansatz wird filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der ölige Rückstand wird in 50 ml Ethylacetat aufgenommen und einmal mit 100 ml 0,01 N HCl und zweimal mit jeweils 75 ml H<sub>2</sub>O extrahiert. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel; Ethylacetat:n-Hexan = 1: 2). Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 2,45 g Croceinorange-Säure-tert.-butylcarbazat als rotes Öl;  $R_f = 0,5$  (Ethylacetat:n-Hexan = 1:2).

2,0 g Crocein Orange-Säure-tert.-butylcarbazat werden in 4,0 ml Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur gelöst, und der Ansatz 30 min gerührt. Die Trifluoressigsäure wird im Hochvakuum entfernt, so daß man 1,9 g Croceinorangesäurehydrazid (Trifluoracetatsalz) erhält;  $R_f = 0,25$  (Ethylacetat:n-Hexan = 1:2).

200 mg (0,35 mmol) Doxorubicin, 790 mg (1,73 mmol) Croceinorangesäurehydrazid (Trifluoracetatsalz) und 60 µl Trifluoressigsäure werden in 40 ml Methanol absolut gelöst und über Nacht im Dunkeln bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Ansatz filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum bis auf etwa 30 ml entfernt und das Produkt mit 80 ml Acetonitril (HPLC-grade) zur Fällung gebracht. Der Ansatz wird 12 h lang bei -20°C gelagert. Danach wird der Niederschlag abzentrifugiert und solange mit Acetonitril gewaschen bis der Überstand farblos ist. Zum Schluß wird einmal mit

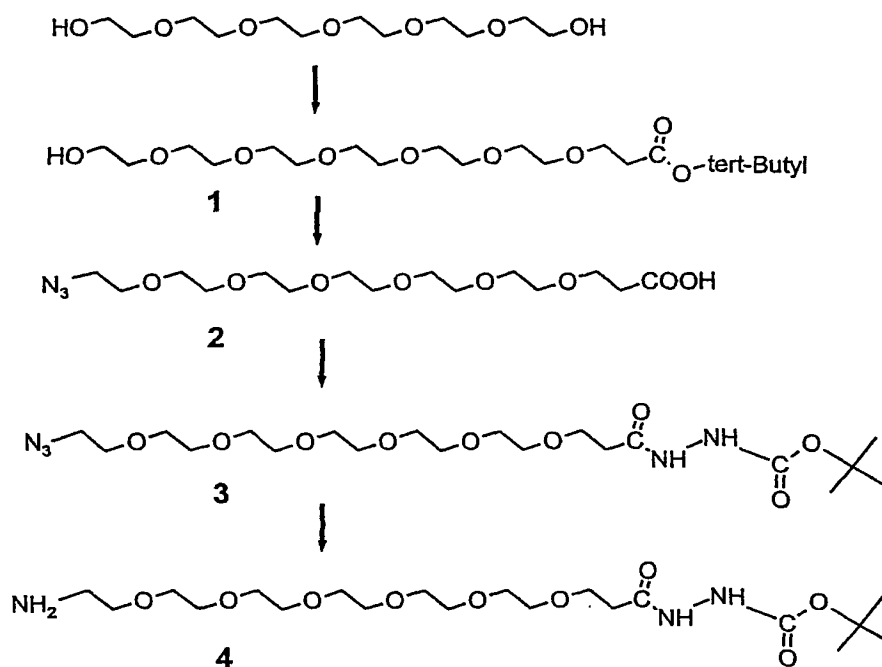
10 ml Diethylether gewaschen und nach dem Trocknen im Hochvakuum werden 250 mg des Produkts erhalten.  $R_f = 0,14$  (reversed phase, 50%  $\text{CH}_3\text{CN}$  / 50%  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ , pH 7,0 + 2 g/l Heptansulfonsäure)

Herstellung des Doxorubicinhydrazonderivats mit Crocein Orange und Hexaethylenglykol als Spacer (DOXO-CROC-HEXA)



### Synthese des Aminohexaethylenglykol-t-butylcarbazat-Spacers (4)

Syntheseroute:



### Synthese der 1. Stufe (1)

51,05g (175,4 mmol) Hexaethylenglykol werden in 90 ml absoluten THF gelöst und mit 211 mg (1,8 mmol) Kalium-tert.-butylat versetzt. Unter Rühren werden bei Raumtemperatur innerhalb von 30 min 9,2 ml Acrylsäure-tert.-butylester, gelöst in 15 ml trockenem THF, tropfenweise zugegeben. Der Ansatz wird 16 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird unter Rühren mit 2 ml 1 N HCl neutralisiert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, und der ölige Rückstand wird in 50 ml gesättigter NaCl-Lösung aufgenommen und dreimal mit 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der ölige Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel; Ethylacetat:Methanol = 4:1). Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 20,25 g als leichtgelbliches Öl. R<sub>f</sub> =



0,63 ( Ethylacetat: Methanol = 4:1)

#### *Synthese der 2. Stufe (2)*

20,25 g (49,4 mmol) **1** werden in 60 ml absoluten THF gelöst. Unter Rühren werden bei Raumtemperatur zu dieser Lösung 5,73 ml (74,1 mmol) Methansulfonylchlorid und anschließend 10,3 ml Triethylamin (74,1 mmol) zugegeben. Der Ansatz wird 16 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 26,98 g als leichtbräunliches Öl, das in 90 ml trockenem Acetonitril gelöst und mit 7,19 g (110,6 mmol) Natriumazid versetzt wird. Die Reaktionsmischung wird 36 h lang unter Rückfluß gerührt. Die Reaktionsmischung wird filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 23,06 g als leichtbräunliches Öl, das in 30 ml Dichlormethan gelöst wird. Unter Rühren werden bei Raumtemperatur innerhalb von 10 min 32,5 ml Trifluoressigsäure tropfenweise zugegeben. Der Ansatz wird 2 h lang gerührt. Das Lösungsmittel und die Trifluoressigsäure werden am Hochvakuum abgezogen. Der ölige Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel; Ethylacetat:Methanol = 6:1 + 0,5% Essigsäure). Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 16,1 g als Öl.  $R_f = 0,2$  (Ethylacetat:Methanol = 6:1 + 0,5% Essigsäure)

#### *Synthese der 3. Stufe (3)*

14,03 g ( 37,21 mmol ) **2** und 5,41 g tert.-Butylcarbazat werden in 420 ml Dichlormethan reinst gelöst und anschließend werden innerhalb von 2 min 6,34 ml Diisopropylcarbodiimid tropfenweise zugegeben. Der Ansatz wird 4 h lang gerührt. Die Reaktionsmischung wird filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der ölige Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel; Ethylacetat:Methanol = 12:1). Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 10,2 g als Öl.  $R_f = 0,23$  (Ethylacetat : Methanol = 8:1)

#### *Synthese der 4. Stufe (4)*

10,2 g (20,7 mmol) **3** werden in 100 ml absoluten Methanol gelöst und 1,4 g 10%iges Palladium auf Aktivkohle unter Stickstoff portionsweise zugegeben. Anschließend werden 5,4 g (82,9 mmol) Ammoniumformiat, gelöst in 60 ml absolutem Methanol,

zugegeben und 12 h lang bei 50°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Cellite filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der ölige Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel; Methanol + 1% Triethylamin).

Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 8,53 g als Öl.  
Rf = 0,22 (Methanol + 1% Triethylamin)

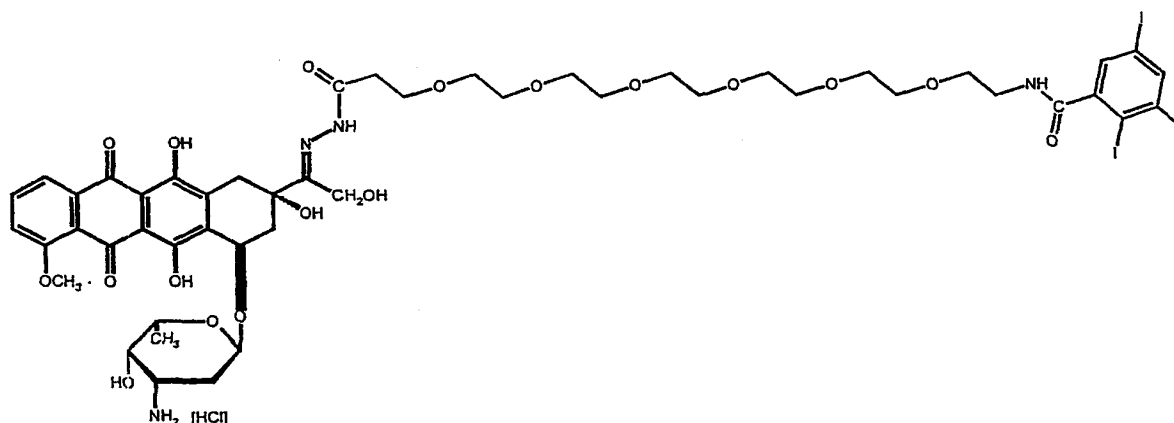
*Synthese des Hexaethylenglykolhydrazid-Derivats mit Crocein Orange (5):*

120 mg (0,24 mmol) 4 und 84 mg (0,24 mmol) Crocein-Orange-Säurechlorid werden in 2 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und anschließend mit 68 µl Triethylamin versetzt. Der Ansatz wird weitere 2,5 h gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach dem Trocknen im Vakuum erhält man 200 mg als leichtgelbliches Öl, das mit 400 µl Trifluoressigsäure versetzt und 10 min lang gerührt wird. Die Trifluoressigsäure wird im Vakuum entfernt und der ölige Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel; Ethylacetat:Methanol = 2:1). Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 137 mg des Produkts (Trifluoracetatsalz) als leichtgelbliches Öl; Rf = 0,3 (Ethylacetat/Methanol = 2:1)

*Synthese von DOXO-CROC-HEXA:*

25 mg (0,04 mmol) Doxorubicin und 104,5 mg (0,15 mmol) Croceinorangehexaethylenglykolhydrazid (Trifluoracetatsalz) (5) werden in 5 ml Methanol absolut gelöst und 24 Stunden lang im Dunkeln bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Produkt mit 75 ml Ethylacetat (HPLC-grade) zur Fällung gebracht und 10 Minuten bei +4°C zentrifugiert. Danach wird zwei mal mit 10 ml Ethylacetat gewaschen. Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 35 mg des Produkts. Rf = 0,11 (reversed phase, 50% CH<sub>3</sub>CN / 50% K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, pH 7,0, + 2 g/l Heptansulfonsäure)

Herstellung des Doxorubicinhydrazonderivats mit 2,3,5-Triiodobenzoessäure und Hexaethylenglykol als Spacer (DOXO-TIB-HEXA)



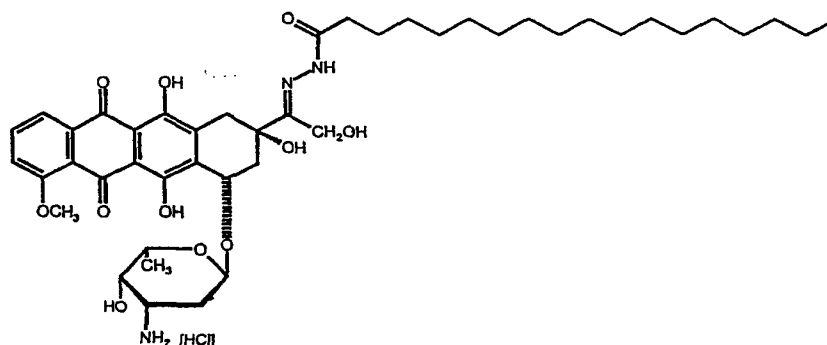
*Synthese des Hexaethylenglykolhydrazid-Derivats mit 2,3,5-Trijodobenzoessäure (6):* 124 mg (0,26 mmol) **4**, 132,8 mg (0,26 mmol) 2,3,5-Trijodobenzoessäure und eine Spatelspitze Dimethylaminopyridin werden in 3,0 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst. Der Ansatz wird auf 0°C gekühlt und mit 40 µl Diisopropylcarbodiimid versetzt. Die Reaktionsmischung wird unter Lichtschutz weitere 12 h gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der ölige Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel; Tetrahydrofuran:Hexan= 8:1). Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 195 mg des Produkts (Hexaethylenglykol-tert.butylcarbazatderivat von 2,3,5-Trijodobenzoessäure) als leichtgelbliches Öl;  $R_f = 0,46$  (Tetrahydrofuran:Hexan=8:1). 160 mg des Hexaethylenglykol-tert.butylcarbazatderivats von 2,3,5-Trijodobenzoessäure werden in 500 µl Trifluoressigsäure gelöst und 30 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Trifluoressigsäure wird im Vakuum entfernt, so daß man 150 mg Hexaethylenglykolhydrazid-Derivat mit 2,3,5-Trijodobenzoessäure als Öl erhält, das direkt weiter verwendet wurde.

*Synthese von DOXO-TIB-HEXA:*

30 mg (0,06 mmol) Doxorubicin und 150 mg (0,15 mmol) Trijodobenzoessäurehexaethylenglykolhydrazid (Trifluoracetatsalz) werden in 6 ml

Methanol absolut gelöst und 24 Stunden im Dunkeln bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Produkt mit 60 ml Ethylacetat (HPLC-grade) zur Fällung gebracht und 10 Minuten bei +4°C zentrifugiert. Danach wird zweimal mit 6 ml Ethylacetat gewaschen und nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 42 mg des Produkts.  $R_f = 0,06$  (reversed phase, 50%  $\text{CH}_3\text{CN}$  / 50%  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  pH 7,0, + 2 g/l Heptansulfonsäure)

#### Herstellung des Doxorubicinhydrazonderivats mit Stearinsäurehydrazid (DOXO-SSH)



#### Herstellung von Stearinsäurehydrazid

**Stearinsäure-tert.-butylcarbazat:** 6,06 g (20 mmol) Stearinsäurechlorid werden in 10 ml trockenem THF gelöst. Bei Raumtemperatur werden unter Rühren innerhalb von 10 min 2,77 ml (20 mmol) Triethylamin und 2,91 g (22 mmol) tert.-Butylcarbazat, gelöst im 10 ml THF, tropfenweise zugegeben und der Ansatz wird 30 min lang gerührt. Die Reaktionsmischung wird filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der ölige Rückstand wird in 50 ml Ethylacetat aufgenommen und zweimal mit 70 ml  $\text{H}_2\text{O}$  extrahiert. Die organische Phase wird über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der ölige Rückstand wird in 50 ml Ethanol in der Wärme gelöst und 12 h bei +4°C gelagert. Der weiße Niederschlag wird filtriert und zweimal mit jeweils 30 ml Ethanol gewaschen. Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 3,6 g Stearinsäure-tert.butylcarbazat;  $R_f = 0,9$  (Ethylacetat/n-Hexan 2/1)

**Stearinsäurehydrazid:** 1,8 g (4,52 mmol) Stearinsäure-tert.butylcarbazat werden in 3

ml Trifluoressigsäure gelöst, 15 min lang gerührt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Ansatz wird mit 30 ml trockenem Ether behandelt und der sich bildende Niederschlag wird abfiltriert und zweimal mit 50 ml trockenem Diethylether gewaschen. Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 1,03 g Stearinsäurehydrazid;  $R_f = 0,66$  (Ethylacetat/ Methanol 1/1)

#### *Synthese von DOXO-SSH:*

50 mg (0,09 mmol) Doxorubicin Hydrochlorid und 42 mg (0,1 mmol) Stearinsäurehydrazid Trifluoracetat werden in 30 ml Methanol (HPLC-grade) gelöst und 18 Stunden im Dunkeln bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Produkt mit 40 ml Acetonitril (HPLC-grade) gefällt. Der Niederschlag wird 10 Minuten bei Raumtemperatur zentrifugiert, danach zweimal mit 30 ml Acetonitril und einmal mit 10 ml Diethylether gewaschen und nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 60 mg des Produkts;  $R_f = 0,15$  (reversed phase, 50%  $\text{CH}_3\text{CN}$  / 50% 20 mM  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  pH 7,0, + 2 g/l Heptansulfonsäure)

#### ***Bindungsverhalten mit Humanserumalbumin***

Für die hergestellten Doxorubicinderivate, die alle eine säurelabile Hydrazonbindung als Sollbruchstelle beinhalten, und Doxorubicin wurde durch Gleichgewichtsdialyse (Gleichgewichtsdialyse-Gerät von Spectrum, Inc., USA; Dialysemembran: cut-off MW 10000) Bindungskonstanten für Humanserumalbumin (HSA der Fa. Dessau, Deutschland) bei pH 7,4 mit Hilfe von Scatchard-Plots bestimmt. Die Ergebnisse sind in der nachstehenden Tabelle 2 zusammengefaßt.

Tabelle 2

Substanz	$K_A$ für HSA
Doxorubicin	$2,9 \times 10^3$ $2,7 \times 10^3^*$
DOXO-CROC	$6,4 \times 10^6$
DOXO-CROC-HEXA	$7,2 \times 10^7$
DOXO-TIB-HEXA	$5,5 \times 10^5$
DOXO-SSH	$6,1 \times 10^6$

\* Literaturwert (Demant et al., Biochemical Pharmacology 55, 27-32, 1998)

Die Albumin-bindenden Ligandenverbindungen von Doxorubicin weisen Bindungskonsaten für HSA auf, die um 2-3 Zehnerpotenzen über der Bindungskonstante von Doxorubicin liegen.

Weiterhin können die Albumin-bindenden Ligandenverbindungen von Doxorubicin nach Inkubationszeiten von nur wenigen Sekunden mit HSA oder Blutplasma (molares Verhältnis 1:1, pH 7,0-7,5) über eine Ausschlußchromatographie, beispielsweise mit Sephadex® G-25, nicht isoliert werden, sondern eluieren im Gegensatz zu freiem Doxorubicin zusammen mit HSA.

Des weiteren weisen die Albumin-bindenden Ligandenverbindungen von Doxorubicin keine hohe Affinität zu anderen Plasmaproteinen auf: Werden sie mit Transferrin inkubiert, lassen sich die albumin-bindenden Ligandenverbindungen von Doxorubicin durch Ausschlußchromatographie mit Sephadex® G-25 fast vollständig zurückgewinnen.

Somit zeigen die erfindungsgemäßen Trägermolekül-affinen Ligandenverbindungen von Doxorubicin eine sehr hohe Bindungskonstante für das Transportprotein Humanserumalbumin, die überraschenderweise mehrere Zehnerpotenzen größer als diejenige von freiem Doxorubicin ist. Daher weisen die Albumin-bindenden Ligandenverbindungen von Doxorubicin nach Inkontaktbringen mit HSA oder nach Injektion in die Blutbahn eine starke Wechselwirkung mit diesem Blutprotein auf. Da die Albumin-bindenden Ligandenverbindungen von Doxorubicin eine Hydrazonbindung als säurelabile Bindung zwischen der Trägermolekül-affinen Substanz und dem Zytostatikum aufweist, kann im sauren Milieu des Tumorgewebes oder in den sauren intrazellulären Kompartimenten der Tumorzelle Doxorubicin als Wirkstoff freigesetzt werden, um dort seine therapeutische Wirksamkeit zu entfalten.

Die antitumorale Wirksamkeit von DOXO-CROC wurde in einem Melanom-Xenograft-Modell (MV-3) untersucht. Die Daten sind in der nachstehenden Tabelle 3 zusammengefaßt:

Tabelle 3

Substanz	Anzahl der Nacktmäuse	Therapie-schema	Mortalität	Optimaler T/C-wert (%)*
NaCl	8	3x (Tag 10,17, 24)	-	
DOXO-CROC	8	3 x 16 mg/kg -i.p. Tween (Tag 10,17, 24)	-	37

\*Verhältnis der Tumorgößen der behandelten Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe

Die Therapie mit DOXO-CROC wurde sehr gut vertragen: Die Körpergewichtsabnahme während der Behandlung mit DOXO-CROC war lediglich – 3 %; das Wachstum der subkutanwachsenden Tumoren konnte um über 60% gegenüber der Kontrolle gehemmt werden.

"Therapeutische und diagnostische Ligandensysteme mit Transportmolekül-bindenden Eigenschaften und diese enthaltende Arzneimittel"

### **Ansprüche**

1. Trägermolekül-bindende Ligandenverbindung, umfassend mindestens eine therapeutisch und/oder diagnostisch wirksame Substanz und mindestens eine Trägermolekül-affine Substanz, die eine Assoziationskonstante  $K_A$  zu einem Trägermolekül von größer  $10^3 \text{ M}^{-1}$  über eine nicht-kovalente Bindung aufweist, wobei die Verknüpfung zwischen der therapeutisch und/oder diagnostisch wirksamen Substanz und der Trägermolekül-affinen Substanz im Körper pH-abhängig und/oder enzymatisch spaltbar ist.
2. Ligandenverbindung nach Anspruch 1, wobei die therapeutisch und/oder diagnostisch wirksame Substanz und die Trägermolekül-affine Substanz über ein Spacermolekül miteinander verbunden sind.
3. Ligandenverbindung nach Anspruch 2, wobei das Spacermolekül und/oder die Verknüpfung zwischen der therapeutisch und/oder diagnostisch wirksamen Substanz und dem Spacermolekül und/oder die Verknüpfung zwischen der Trägermolekül-affinen Substanz und dem Spacermolekül im Körper pH-abhängig und/oder enzymatisch spaltbar ist.
4. Ligandenverbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die Verknüpfung und/oder das Spacermolekül mindestens eine Peptidbindung enthält.
5. Ligandenverbindung nach Anspruch 4, wobei die Peptidbindung innerhalb einer Peptidsequenz vorliegt, welche mindestens eine Spaltsequenz einer Protease enthält.
6. Ligandenverbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die Verknüpfung und/oder das Spacermolekül mindestens eine säurelabile Bindung enthält.



7. Ligandenverbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei das Trägermolekül ein Protein ist.
8. Ligandenverbindung nach Anspruch 7, wobei das Protein aus der Gruppe der Serumproteine ausgewählt ist.
9. Ligandenverbindung nach Anspruch 8, wobei das Serumprotein Albumin ist.
10. Ligandenverbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei die therapeutisch wirksame Substanz ein Zytostatikum, ein Zytokin, ein Immunsuppressivum, ein Antirheumatikum, ein Antiphlogistikum, ein Antibiotikum, ein Analgetikum, ein Virostatikum oder ein Antimykotikum ist.
11. Ligandenverbindung nach Anspruch 10, wobei das Zytostatikum aus der Gruppe der Anthrazykline, der N-Nitrosoharnstoffe, der Alkylantien, der Purin- oder Pyrimidinantagonisten, der Folsäureantagonisten, der Taxane, der Camptothecine, der Podophyllotoxinderivate, der Vinca-Alkaloide, der Calicheamicine, der Maytansinoide, der Epithilone oder der *cis*-konfigurierten Platin(II)-Komplexe ausgewählt ist.
12. Ligandenverbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei die diagnostisch wirksame Substanz ein oder mehrere Radionuklide, ein oder mehrere Radionuklide umfassende Liganden, ein oder mehrere Positronenstrahler, ein oder mehrere NMR-Kontrastmittel, eine oder mehrere fluoreszierende Verbindung(en) oder ein oder mehrere Kontrastmittel im nahen IR-Bereich enthält.
13. Ligandenverbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, wobei das Spacermolekül einen substituierten oder unsubstituierten, verzweigt- oder unverzweigt-kettigen aliphatischen Alkylrest mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen, die teilweise durch Sauerstoff- bzw. Stickstoffatome ersetzt sein können, und/oder mindestens einen substituierten oder unsubstituierten Arylrest umfaßt.

14. Ligandenverbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, wobei die Trägermolekül-affine Substanz aus der Gruppe der Phthalocyanine, der Cumarine, der Flavonoide, der Tetracycline, der Naphthaline, der Aryl- und Heteroarylcarbonsäuren, der langkettigen Fettsäuren, der Pyrrole, der Di- und Tripyrrole, der cyclischen und linearen Tetrapyrrole und ihrer metallorganischen Verbindungen, der mit Halogenatomen (Cl, Br oder I) 2-5-fach substituierten aromatischen Säurederivaten, der organischen Farbstoffe, der Benzophenone, der Phthal- und Isophthalimide, der Phthal- und Isophthalsäuren, der Chinoline, der Isochinoline, der Anthrachinone, der Anthracene, der Phenanthrene, der Phenanthroline, der Benzylidene, der Di- und Biphenyle, der Indole, der Indane, der Hippursäuren, der Imidazole, der Benzimidazole, der Chinoxaline, der Pyridine, der Pyrimidine, der Piperidine, der Sarcosine, der Oxazole, der Oxadiazole, der Isoxazole, der Pyrazole, der Tri- und Tetrazole, der Benzothiazole, der Triazine, der Morpholine, der Chromene, der tri-, tetra- und pentasubstituierten Ethan- und Propansäuren, der Stilbene und der Tryptophan- und Thyroxin-analogen Verbindungen und den Derivaten davon sowie der Di-, Tri-, Tetra-, Penta- und Hexapeptide ausgewählt ist.
15. Addukt eines Trägermoleküls und der Ligandenverbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 14.
16. Addukt nach Anspruch 15, wobei das Trägermolekül ein Protein ist.
17. Addukt nach Anspruch 16, wobei das Protein aus der Gruppe der Serumproteine ausgewählt ist.
18. Addukt nach Anspruch 17, wobei das Serumprotein Albumin ist.
19. Arzneimittel, enthaltend die Ligandenverbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 14 und/oder das Addukt nach einem der Ansprüche 15 bis 18 und gegebenenfalls mindestens einen pharmazeutisch verträglichen Träger und/oder einen Hilfsstoff und/oder ein Verdünnungsmittel.

20. Arzneimittel nach Anspruch 19 zur Behandlung von Krebskrankheiten, Autoimmunkrankheiten, akuten oder chronisch-entzündlichen Erkrankungen und Erkrankungen, die durch Viren und/oder Mikroorganismen verursacht werden.
21. Diagnostischer Kit, enthaltend die Ligandenverbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 14 und/oder das Addukt nach einem der Ansprüche 15 bis 18.
22. Diagnostischer Kit nach Anspruch 21 zum Nachweis von Krebskrankheiten, Autoimmunkrankheiten, akuten oder chronisch-entzündlichen Erkrankungen und Erkrankungen, die durch Viren und/oder Mikroorganismen verursacht werden, und/oder zum Nachweis des Trägermoleküls und/oder dessen Verteilung im Körper.
23. Verfahren zur Herstellung des Addukts nach einem der Ansprüche 15 bis 18, umfassend die Schritte:
  - (i) Herstellen der Ligandenverbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 14 und
  - (ii) Inkontaktbringen der Ligandenverbindung mit dem Trägermolekül.
24. Verfahren nach Anspruch 23, wobei das Inkontaktbringen den Schritt der oralen Applikation und/oder den Schritt des Injizierens der Ligandenverbindung in einen Organismus umfaßt.
25. Verfahren nach Anspruch 24, wobei das Injizieren in die Blutbahn erfolgt.
26. Verfahren nach Anspruch 25, das den weiteren Schritt des Bereitstellens des Trägermoleküls umfaßt und wobei das Inkontaktbringen *ex vivo* erfolgt.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/02833

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K47/48 A61P37/00 A61P35/00 A61P31/00 A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 02050 A (MITRA MEDICAL TECHNOLOGY AB ;SANDBERG BENGT E B (SE); WILBUR D SCO) 13 January 2000 (2000-01-13) the whole document	1-7, 10-14, 19-26
X	TAKAHASHI T ET AL: "Design and synthesis of a water-soluble taxol analogue: taxol-sialyl conjugate" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 8, no. 1-6, 6 January 1998 (1998-01-06), pages 113-116, XP004136633 ISSN: 0960-894X the whole document	1-3,6,7, 10,11, 13,19-22



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&amp;\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 August 2001

Date of mailing of the international search report

29/08/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Döpfer, K-P

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/02833

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 08859 A (GRISSOM CHARLES B ;HOWARD W ALLEN JR (US); UNIV UTAH RES FOUND (US) 5 March 1998 (1998-03-05) the whole document ----	1-14, 19-26
X	WO 91 05806 A (BRUNSWICK CORP) 2 May 1991 (1991-05-02) claims; examples ----	1-13, 19-26
X	US 5 612 474 A (PATEL VINOD F) 18 March 1997 (1997-03-18) column 3, line 1 -column 4, line 59 column 12, line 4 -column 20, line 31 examples ----	1-14, 19-26
X	WO 96 39183 A (HUTCHINSON FRED CANCER RES) 12 December 1996 (1996-12-12) page 5, line 9 -page 18, line 35; claims; examples ----	1-14, 19-26
X	EP 0 624 377 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 17 November 1994 (1994-11-17) the whole document ----	1-14, 19-26
X	US 5 919 815 A (SHASHOUA VICTOR E ET AL) 6 July 1999 (1999-07-06)  the whole document -----	1-3, 6-14, 19-26

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International Application No  
PCT/EP 01/02833

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0002050	A	13-01-2000	AU 5076799 A AU 8366398 A EP 1095274 A NO 20010021 A WO 0002051 A	24-01-2000 24-01-2000 02-05-2001 07-03-2001 13-01-2000
WO 9808859	A	05-03-1998	AU 4148297 A EP 1007533 A JP 2001501596 T	19-03-1998 14-06-2000 06-02-2001
WO 9105806	A	02-05-1991	US 5166319 A AU 6710890 A CA 2067210 A EP 0494998 A JP 5501259 T	24-11-1992 16-05-1991 11-04-1991 22-07-1992 11-03-1993
US 5612474	A	18-03-1997	NONE	
WO 9639183	A	12-12-1996	AU 5908296 A	24-12-1996
EP 0624377	A	17-11-1994	US 6214345 B AU 687795 B AU 6302694 A CA 2123363 A CN 1100426 A CZ 9401187 A FI 942237 A HU 66485 A JP 7070175 A MX 9403570 A NO 941819 A NZ 260512 A	10-04-2001 05-03-1998 17-11-1994 15-11-1994 22-03-1995 16-11-1994 15-11-1994 28-11-1994 14-03-1995 31-01-1995 15-11-1994 25-09-1996
US 5919815	A	06-07-1999	AU 720704 B AU 3473497 A EP 0912535 A JP 2000511187 T WO 9744336 A	08-06-2000 09-12-1997 06-05-1999 29-08-2000 27-11-1997

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/02833

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K47/48 A61P37/00 A61P35/00 A61P31/00 A61P29/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 00 02050 A (MITRA MEDICAL TECHNOLOGY AB ; SANDBERG BENGT E B (SE); WILBUR D SCO) 13. Januar 2000 (2000-01-13) das ganze Dokument	1-7, 10-14, 19-26
X	--- TAKAHASHI T ET AL: "Design and synthesis of a water-soluble taxol analogue: taxol-sialyl conjugate" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, Bd. 8, Nr. 1-6, 6. Januar 1998 (1998-01-06), Seiten 113-116, XP004136633 ISSN: 0960-894X das ganze Dokument --- -/--	1-3,6,7, 10,11, 13,19-22



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

22. August 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

29/08/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Döpfer, K-P

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 98 08859 A (GRISSOM CHARLES B ;HOWARD W ALLEN JR (US); UNIV UTAH RES FOUND (US) 5. März 1998 (1998-03-05) das ganze Dokument ----	1-14, 19-26
X	WO 91 05806 A (BRUNSWICK CORP) 2. Mai 1991 (1991-05-02) Ansprüche; Beispiele ----	1-13, 19-26
X	US 5 612 474 A (PATEL VINOD F) 18. März 1997 (1997-03-18) Spalte 3, Zeile 1 -Spalte 4, Zeile 59 Spalte 12, Zeile 4 -Spalte 20, Zeile 31 Beispiele ----	1-14, 19-26
X	WO 96 39183 A (HUTCHINSON FRED CANCER RES) 12. Dezember 1996 (1996-12-12) Seite 5, Zeile 9 -Seite 18, Zeile 35; Ansprüche; Beispiele ----	1-14, 19-26
X	EP 0 624 377 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 17. November 1994 (1994-11-17) das ganze Dokument ----	1-14, 19-26
X	US 5 919 815 A (SHASHOUA VICTOR E ET AL) 6. Juli 1999 (1999-07-06)  das ganze Dokument -----	1-3, 6-14, 19-26



## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.1

Obwohl die Ansprüche 23-26 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.

---

Fortsetzung von Feld I.1

Regel 39.1(iv) PCT – Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**  
Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/02833

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0002050 A	13-01-2000	AU 5076799 A AU 8366398 A EP 1095274 A NO 20010021 A WO 0002051 A	24-01-2000 24-01-2000 02-05-2001 07-03-2001 13-01-2000
WO 9808859 A	05-03-1998	AU 4148297 A EP 1007533 A JP 2001501596 T	19-03-1998 14-06-2000 06-02-2001
WO 9105806 A	02-05-1991	US 5166319 A AU 6710890 A CA 2067210 A EP 0494998 A JP 5501259 T	24-11-1992 16-05-1991 11-04-1991 22-07-1992 11-03-1993
US 5612474 A	18-03-1997	KEINE	
WO 9639183 A	12-12-1996	AU 5908296 A	24-12-1996
EP 0624377 A	17-11-1994	US 6214345 B AU 687795 B AU 6302694 A CA 2123363 A CN 1100426 A CZ 9401187 A FI 942237 A HU 66485 A JP 7070175 A MX 9403570 A NO 941819 A NZ 260512 A	10-04-2001 05-03-1998 17-11-1994 15-11-1994 22-03-1995 16-11-1994 15-11-1994 28-11-1994 14-03-1995 31-01-1995 15-11-1994 25-09-1996
US 5919815 A	06-07-1999	AU 720704 B AU 3473497 A EP 0912535 A JP 2000511187 T WO 9744336 A	08-06-2000 09-12-1997 06-05-1999 29-08-2000 27-11-1997

BERICHTIGTE FASSUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
20. September 2001 (20.09.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 01/068142 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 47/48,  
A61P 37/00, 35/00, 31/00, 29/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/02833

(22) Internationales Anmeldedatum:  
13. März 2001 (13.03.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
100 12 120.9 13. März 2000 (13.03.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): KTB TUMORFORSCHUNGSGESELLSCHAFT  
MBH [DE/DE]; Breisacher Strasse 117, 79106 Freiburg im  
Breisgau (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KRATZ, Felix  
[DE/DE]; Zum Abstweingarten 19, 79241 Ihringen (DE).

(74) Anwalt: PERREY, Ralf; Müller-Boré & Partner, Grafen-  
inger Strasse 2, 81671 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,

CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,  
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,  
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(48) Datum der Veröffentlichung dieser berichtigten  
Fassung: 18. Juli 2002

(15) Informationen zur Berichtigung:  
siehe PCT Gazette Nr. 29/2002 vom 18. Juli 2002, Section  
II

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: THERAPEUTIC AND DIAGNOSTIC LIGAND SYSTEMS COMPRISING TRANSPORT MOLECULE BINDING  
PROPERTIES AND MEDICAMENTS CONTAINING THE SAME

(54) Bezeichnung: THERAPEUTISCHE UND DIAGNOSTISCHE LIGANDENSYSTEME MIT TRANSPORTMOLEKÜLBIN-  
DENDEN EIGENSCHAFTEN UND DIESE ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL

(57) Abstract: The invention relates to transport molecule binding ligand compounds which comprise a therapeutically and/or di-  
agnostic active substance and a carrier molecule-affine substance with a high association constant to the carrier molecule. The  
invention also relates to medicaments containing these ligand compounds and to diagnostic kits.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Trägermolekül-bindende Ligandenverbindungen die eine therapeu-  
tisch und/oder diagnostisch wirksame Substanz und eine Trägermolekül-affine Substanz mit einer hohen Assoziationskonstante zu  
dem Trägermolekül umfassen, sowie diese Ligandenverbindungen enthaltende Arzneimittel und diagnostische Kits.

„Therapeutische und diagnostische Ligandensysteme mit  
Transportmolekül-bindenden Eigenschaften und diese enthaltende Arzneimittel“

### Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft Trägermolekül-bindende Ligandenverbindungen, die eine therapeutisch und/oder diagnostisch wirksame Substanz und eine Trägermolekül-affine Substanz mit einer hohen Assoziationskonstante zu dem Trägermolekül umfassen, sowie diese Ligandenverbindungen enthaltende Arzneimittel und diagnostische Kits.

In der Blutbahn zirkulieren eine Reihe von Transportproteinen für Lipide, Hormone, Metaboliten, Pharmaka und Vitamine. Beispiele solcher Transportproteine sind Albumin, Haptoglobin, Präalbumin, Low-Density Lipoprotein (LDL), Retinol-bindendes Protein, Transcortin, Vitamin D-bindendes Protein bzw. Transcobalamin. Die Affinität zwischen dem Transportprotein und seinem Liganden wird insbesondere durch die Assoziationskonstante  $K_A$  beschrieben.

Es ist bekannt, daß eine Reihe von Verbindungen, wie z.B. Farbstoffe, Porphyrine, organische Säuren oder Pharmaka, mit bestimmten Transportproteinen in der Blutbahn eine ausgeprägte nicht-kovalente, d.h. physikalische Wechselwirkung, eingehen, wobei eine Selektivität für bestimmte Transportproteine, beispielsweise für Albumin, vorhanden ist.

Von mehreren Blutproteinen ist weiterhin bekannt, daß sie sich im pathogenen Gewebe, z.B. in malignem oder entzündetem Gewebe, anreichern. Eine solche Anreicherung wurde beispielsweise für das Serumprotein Albumin nachgewiesen (Kratz, F., Beyer U. (1998) Serum proteins as drug carriers of anticancer agents, a review. *Drug Delivery*, 5, 1-19).

Der vorliegenden Erfindung liegt somit die Aufgabe zugrunde, die vorstehend genannten Trägermolekül-bindenden Eigenschaften, wie beispielsweise die Bindung an Transportproteine in der Blutbahn aufgrund ausgeprägter physikalischer Wechselwirkungen, therapeutisch und diagnostisch zu nutzen und ein neues Ligandensystem mit Trägermolekül-bindenden Eigenschaften und diese Trägermolekül-bindenden Verbindungen enthaltende Arzneimittel bereitzustellen.

Diese Aufgabe wird durch die in den Ansprüchen gekennzeichneten Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung gelöst.

Insbesondere wird eine Trägermolekül-bindende Ligandenverbindung bereitgestellt, umfassend mindestens eine therapeutisch bzw. pharmazeutisch und/oder diagnostisch wirksame Substanz und mindestens eine Trägermolekül-affine Substanz, die eine Assoziations- bzw. Bindungskonstante  $K_A$  zu dem Trägermolekül von  $> 10^3 \text{ M}^{-1}$ , bevorzugt  $> 10^5 \text{ M}^{-1}$ , noch bevorzugter  $> 10^7 \text{ M}^{-1}$ , am meisten bevorzugt  $> 10^8 \text{ M}^{-1}$ , über eine nicht-kovalente Bindung aufweist.

Der Ausdruck "therapeutisch bzw. pharmazeutisch wirksame Substanz" bedeutet, daß die betreffende Substanz entweder selbst oder nach ihrer Umsetzung durch den Stoffwechsel im jeweiligen Organismus eine pharmakologische Wirkung hervorruft und umfaßt somit auch die sich durch diese Umsetzungen ergebenden Derivate. Selbstverständlich kann die therapeutisch wirksame Substanz ein einzelnes (beispielsweise nur als Zytostatikum) oder ein breites (beispielsweise als Zytostatikum und als Antirheumatikum usw.) pharmakologisches Wirkspektrum aufweisen. Der Ausdruck "diagnostisch wirksame Substanz" bedeutet, daß die betreffende Substanz mittels geeigneter chemischer und/oder physikalischer Meßmethoden im Organismus oder Teilen davon wie beispielsweise Zellen und/oder Flüssigkeiten wie beispielsweise dem Serum nachweisbar, vorzugsweise auch quantifizierbar ist.

Die Trägermolekül-affine Substanz in der erfindungsgemäßen Trägermolekül-bindenden Ligandenverbindung weist keine kovalente Wechselwirkung mit dem

Trägermolekül auf, d.h. die Trägermolekül-affine Substanz bindet aufgrund von Wechselwirkungen physikalischer Natur wie elektrostatischer Wechselwirkungen, Wasserstoffbrückenbindungen, van-der-Waals-Bindungen, und/oder hydrophoben Wechselwirkungen an das Trägermolekül. Dabei ist es hinsichtlich der Spezifität der Trägermolekül-affinen Substanz zum Trägermolekül entscheidend, daß die Gleichgewichtskonstante der Assoziationsreaktion zwischen dem Trägermolekül und der Trägermolekül-affinen Substanz ausreichend groß ist, was erfindungsgemäß einem Wert von  $> 10^3 \text{ M}^{-1}$  ( $\log K_A > 3$ ), bevorzugt mindestens  $10^4 \text{ M}^{-1}$  ( $\log K_A$  mindestens 4), mehr bevorzugt  $> 10^5 \text{ M}^{-1}$  ( $\log K_A > 5$ ), noch bevorzugter  $> 10^7 \text{ M}^{-1}$  ( $\log K_A > 7$ ) und am meisten bevorzugt  $> 10^8 \text{ M}^{-1}$  ( $\log K_A > 8$ ) entspricht. In der erfindungsgemäßen Ligandenverbindung kann die therapeutisch und/oder diagnostisch wirksame Substanz direkt mit der Trägermolekül-affinen Substanz verbunden sein. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Ligandenverbindung ist die Verknüpfung zwischen der therapeutisch und/oder diagnostisch wirksamen Substanz und der Trägermolekül-affinen Substanz entweder im Körper nicht spaltbar oder diese Verknüpfung ist pH-abhängig und/oder enzymatisch spaltbar.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Ligandenverbindung sind die therapeutisch und/oder diagnostisch wirksame Substanz und die Trägermolekül-affine Substanz über ein Spacermolekül miteinander verbunden. Dabei kann, wie schon vorstehend für die direkte Verknüpfung zwischen therapeutisch und/oder diagnostisch wirksamer Substanz und Trägermolekül-affiner Substanz ausgeführt, das Spacermolekül und/oder die Verknüpfung zwischen der therapeutisch und/oder diagnostisch wirksamen Substanz und dem Spacermolekül und/oder die Verknüpfung der Trägermolekül-affinen Substanz und dem Spacermolekül entweder im Körper nicht spaltbar sein oder das Spacermolekül und/oder die genannten Verknüpfungen können pH-abhängig und/oder enzymatisch spaltbar sein.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform enthält die direkte Verknüpfung zwischen der therapeutisch und/oder diagnostisch wirksamen Substanz und der Trägermolekül-affinen Substanz oder das Spacermolekül und/oder die

Verknüpfung zwischen der therapeutisch und/oder diagnostisch wirksamen Substanz und dem Spacermolekül und/oder die Verknüpfung zwischen der Trägermolekül-affinen Substanz und dem Spacermolekül mindestens eine säurelabile Bindung. Beispiele solcher säurelabiler Bindungen sind Ester-, Acetal-, Ketal-, Imin-, Hydrazon, Carboxylhydrazon- oder Sulfonylhydrazonverbindungen.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der erfindungsgemäßen Ligandenverbindung enthält entweder die direkte Verknüpfung zwischen der therapeutisch und/oder diagnostisch wirksamen Substanz und der Trägermolekül-affinen Substanz oder das Spacermolekül und/oder die Verknüpfung zwischen der therapeutisch und/oder diagnostisch wirksamen Substanz und dem Spacermolekül und/oder die Verknüpfung zwischen der Trägermolekül-affinen Substanz und dem Spacermolekül mindestens eine Peptidbindung. Vorzugsweise liegt die Peptidbindung innerhalb einer Peptidsequenz vor, welche mindestens eine Spaltsequenz einer Protease enthält. Daher kann die mindestens eine Peptidbindung durch Anfügen einer Peptidsequenz in die direkte Verknüpfung zwischen der therapeutisch und/oder diagnostisch wirksamen Substanz und der Trägermolekül-affinen Substanz oder in das Spacermolekül und/oder in die Verknüpfung zwischen der therapeutisch und/oder diagnostisch wirksamen Substanz und dem Spacermolekül und/oder in die Verknüpfung zwischen der Trägermolekül-affinen Substanz und dem Spacermolekül realisiert werden, d.h. die jeweilige Verknüpfung ist eine Peptidbindung, und besteht vorzugsweise aus etwa 1 bis 30 Aminosäuren. Die Peptidsequenz ist vorzugsweise auf die Substratspezifität bestimmter körpereigener Enzyme oder von Enzymen zugeschnitten, die in Mikroorganismen vorkommen bzw. von diesen gebildet werden. Dadurch wird die Peptidsequenz oder ein Teil dieser Sequenz im Körper von den Enzymen erkannt und das Peptid gespalten.

Die Enzyme sind beispielsweise Proteasen und Peptidasen, z.B. Matrix-Metalloproteasen (MMP1-20), Cysteinproteasen (z.B. Cathepsin B, D, L, H), Aspartylproteasen (z.B. Cathepsin D), Serinproteasen (z.B. Plasmin, „tissue-type“ Plasminogen-Aktivator (tPA), „urokinase-type“ Plasminogen-Aktivator), Kallikrein oder Kallikrein ähnliche Proteasen (z.B. Prostata-spezifisches Antigen), die bei Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis oder Krebs verstärkt gebildet oder aktiviert

sind, was zum exzessiven Gewebeabbau, zu Entzündungen und zur Metastasierung führt. Target-Enzyme sind insbesondere MMP-2, MMP-3 und MMP-9, die Cathepsine B, D, H und L, tissue-type Plasminogen-Aktivator (tPA) und urokinase-type Plasminogen-Aktivator sowie Prostata-spezifisches Antigen, die als Schlüsselenzyme bei entzündlichen und malignen Erkrankungen identifiziert worden sind und als Proteasen bei den genannten pathologischen Prozessen beteiligt sind (Vassalli, J., Pepper, M.S. (1994), *Nature* 370, 14-15; Brown, P.D. 1995), *Advan. Enzyme Regul.* 35, 291-301; Schmitt M., et al., *J.Obsetrics&Gynaecology*, 21, 151-65, 1995, T. T. Lah et al. (1998), *Biol. Chem.* 379, 125-301).

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der erfindungsgemäßen Ligandenverbindung enthält entweder die direkte Verknüpfung zwischen der therapeutisch und/oder diagnostisch wirksamen Substanz und der Trägermolekül-affinen Substanz oder das Spacermolekül und/oder die Verknüpfung zwischen der therapeutisch und/oder diagnostisch wirksamen Substanz und dem Spacermolekül und/oder die Verknüpfung zwischen der Trägermolekül-affinen Substanz und dem Spacermolekül mindestens eine Bindung, die enzymatisch spaltbar ist, aber nicht aus einer Peptidbindung besteht. Beispiele sind Carbamatbindungen, bei denen durch Spaltung mit krankheitsspezifischen Enzymen, z.B. Glutathion-S-Transferasen, Glucuronidasen, Galactosidasen, der Wirkstoff oder ein Wirkstoffderivat freigesetzt wird.

Alle drei Bindungstypen - säurelabile Bindung, Peptidbindung, enzymatisch spaltbare Bindung, die keine Peptidbindung enthält - gewährleisten, daß die therapeutisch und/oder diagnostisch wirksame Substanz oder ein entsprechend aktives Derivat am Wirkort extrazellulär und/oder intrazellulär gespalten wird und die Substanz seine pharmazeutische und/oder diagnostische Wirkung entfalten kann.

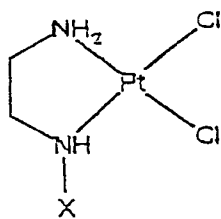
Der Ausdruck "Trägermolekül" umfaßt sowohl natürliche als auch synthetische Moleküle, die dazu geeignet sind, die erfindungsgemäße Ligandenverbindung beispielsweise in Körperflüssigkeiten wie Blutserum zu transportieren. Geeignete Transportmoleküle sind natürlich vorkommende oder synthetische Makromoleküle, beispielsweise Polyethylenglykol (PEG) oder Dextrane und biologische Makro-



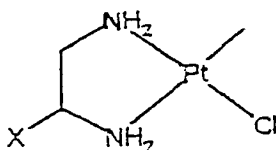
moleküle wie Proteine. Bevorzugte, als Trägermolekül geeignete Proteine sind aus der Gruppe der Serumproteine ausgewählt. Ein Beispiel für ein bevorzugtes geeignetes Serumprotein ist Albumin. Weitere geeignete Transportproteine als Trägermoleküle sind Transferrin, Haptoglobin, Präalbumin, Low-Density Lipoprotein (LDL), Retinol-bindendes Protein, Transcortin sowie Vitamin D-bindendes Protein bzw. Transcobalamin.

Geeignete Transportmoleküle sind somit natürlich vorkommende oder synthetische Makromoleküle, beispielsweise Polysaccharide, Polypeptide, Polyalkohole, Polyamine, Dendrimere, Copolymere, Polyethylenglykol (PEG) oder funktionalisierte Polyethylenglykole, und biologische Makromoleküle wie Proteine.

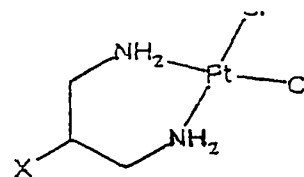
Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform ist die therapeutisch und/oder diagnostisch wirksame Substanz ein Zytostatikum, ein Zytokin, ein Immunsuppressivum, ein Antirheumatikum, ein Antiphlogistikum, ein Antibiotikum, ein Analgetikum, ein Virostatikum oder ein Antimytikum. Besonders geeignete Zytostatika der Ligandenverbindung der vorliegenden Erfindung sind die N-Nitrosoharnstoffe wie Nimustin, die Anthrazykline Doxorubicin, Daunorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Mitoxantron und Ametantron sowie verwandte Derivate, die Alkylantien Chlorambucil, Bendamustin, Melphalan und Oxazaphosphorine sowie verwandte Derivate, die Antimetabolite, beispielsweise Purin- oder Pyrimidinantagonisten und Folsäureantagonisten, wie Methotrexat, 5-Fluorouracil, 5'-Desoxy-5-fluorouridin, Gemcitabine und Thioguanin sowie verwandte Derivate, die Taxane Paclitaxel und Docetaxel sowie verwandte Derivate, die Camptothecine Topotecan, Irinotecan, 9-Aminocamptothecin und Camptothecin sowie verwandte Derivate, die Podophyllotoxinderivate Etoposid, Teniposid und Mitopodozid sowie verwandte Derivate, die Vinca-Alkaloide Vinblastin, Vincristin, Vindesin und Vinorelbin sowie verwandte Derivate, Calicheamicine, Maytansinoide, Epithilone wie Epithilon A und B und verwandte Derivate und *cis*-konfigurierte Platin(II)-Komplexverbindungen der allgemeinen Formeln I bis XIV:



Formel I

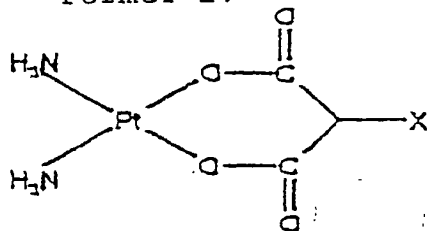


Formel II

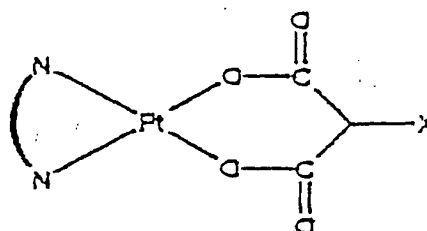


Formel III

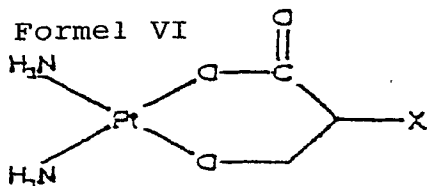
Formel IV



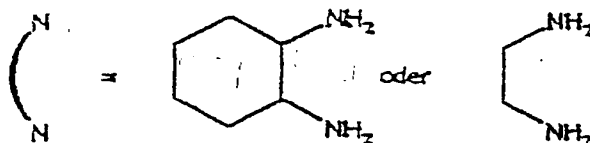
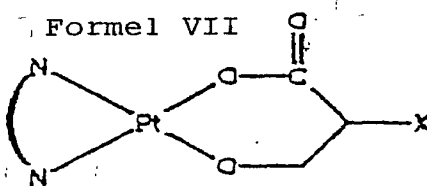
Formel V



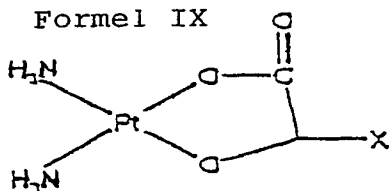
Formel VI



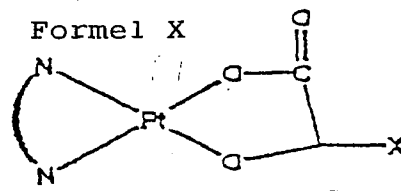
Formel VII



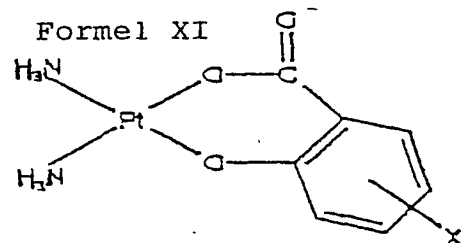
Formel IX



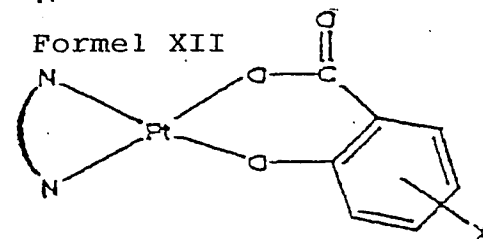
Formel X



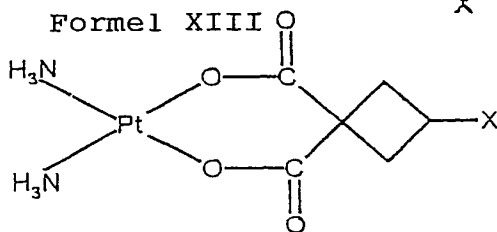
Formel XI



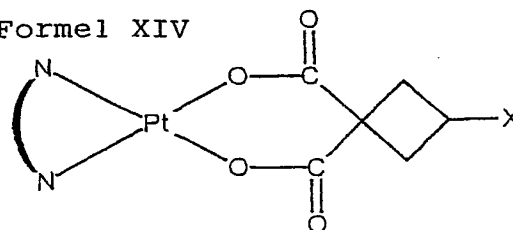
Formel XII



Formel XIII



Formel XIV



wobei X das Spacermolekül und/oder die Transportmolekül-affine Substanz ist.

Besonders geeignete Zytokine in Ligandenverbindungen der vorliegenden Erfindung

sind beispielsweise Interleukin 2, Interferon  $\alpha$ -2a, Interferon  $\alpha$ -2b, Interferon  $\beta$ -1a, Interferon  $\beta$ -1b, Interferon  $\gamma$ -1b und verwandte Derivate. Die verwendeten Zytokine sind beispielsweise gentechnisch hergestellte Arzneimittel.

Besonders geeignete Immunsuppressiva in Ligandenverbindungen der vorliegenden Erfindung sind beispielsweise Cyclosporin A, FK 506 (Tacrolimus) und verwandte Derivate.

Besonders geeignete Antirheumatika in Konjugaten der vorliegenden Erfindung sind beispielsweise Methotrexat, Sulfasalazin, Chloroquin und verwandte Derivate.

Besonders geeignete Antiphlogistika und/oder Analgetika in Ligandenverbindungen der vorliegenden Erfindung sind beispielsweise Salicylsäurederivate, wie etwa Acetylsalicylsäure und verwandte Derivate, Pharmaka-Derivate, die eine Essig- oder Propionsäuregruppe aufweisen, wie etwa Diclofenac bzw. Indometacin oder Ibuprofen bzw. Naproxen, und Aminophenolderivate, wie etwa Paracetamol.

Besonders geeignete Antimykotika in Ligandenverbindungen der vorliegenden Erfindung sind beispielsweise Amphotericin B und verwandte Derivate.

Bevorzugte Virostatika in Ligandenverbindungen der vorliegenden Erfindung sind beispielsweise Nukleosidanaloga, wie Aciclovir, Ganciclovir, Idoxuridin, Ribavirin, Vidarabin, Zidovudin, Didanosin und 2',3'-Didesoxycytidin (ddC) und verwandte Derivate sowie Amantadin.

Bevorzugte Antibiotika in der erfindungsgemäßen Ligandenverbindung sind Sulfonamide, beispielsweise Sulanilamid, Sulfacarbamid und Sulfametoxydiazin und verwandte Derivate, Penicilline, beispielsweise 6-Aminopenicillansäure, Penicillin G sowie Penicillin V und verwandte Derivate, Isoxazolpenicilline, wie Oxacillin, Cloxacillin und Flucloxacillin sowie verwandte Derivate,  $\alpha$ -substituierte Benzylpenicilline, wie Ampicillin, Carbenicillin, Pivampicillin, Amoxicillin und verwandte Derivate, Acylaminopenicilline, beispielsweise Mezlocillin, Azlocillin, Piperacillin, Apalocillin und verwandte Derivate, Amidinopenicilline, beispielsweise

Mecillinam, atypische  $\beta$ -Lactame, wie Imipenam und Aztreonam, Cephalosporine, beispielsweise Cefalexin, Cefradin, Cefaclor, Cefadroxil, Cefixim, Cefpodoxim, Cefazolin, Cefazedon, Cefuroxim, Cefamandol, Cefotiam, Cefoxitin, Cefotetan, Cefmetazol, Latamoxef, Cefotaxim, Ceftriaxon, Ceftizoxim, Cefmonoxim, Ceftazidim, Cefsulodin und Cefoperazon sowie verwandte Derivate, Tetracycline, wie Tetracyclin, Chlortetracyclin, Oxytetracyclin, Demeclocyclin, Rolitetacyclin, Doxycyclin, Minocyclin und verwandte Derivate, Chloramphenicole, wie Chloramphenicol und Thiamphenicol sowie verwandte Derivate, Gyrasehemmstoffe, beispielsweise Nalixidinsäure, Pipemidsäure, Norfloxacin, Ofloxacin, Ciprofloxacin und Enoxacin sowie verwandte Derivate, und Tuberkulosemittel, wie Isoniazid und verwandte Derivate.

Selbstverständlich kann in der erfindungsgemäßen Ligandenverbindung pro Mol eine einzelne Therapeutikum- und/oder Diagnostikumspezies (beispielsweise ein Therapeutikum mit einem Zytostatikum als therapeutisch aktiver Substanz) oder unterschiedliche Therapeutikum- und/oder Diagnostikumspezies (beispielsweise mehrere unterschiedliche Zytostatika oder ein Zytostatikum und ein Antirheumatikum usw. als therapeutisch aktive Substanz) gebunden vorliegen.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Ligandenverbindung umfaßt das Spacermolekül einen substituierten oder unsubstituierten, verzweigt- oder unverzweigt-kettigen aliphatischen Alkylrest und/oder mindestens einen substituierten oder unsubstituierten Arylrest. Der aliphatische Alkylrest enthält vorzugsweise 1 bis 20 Kohlenstoffatome, die teilweise durch Sauerstoff- oder Stickstoffatome ersetzt sein können, um beispielsweise die Wasserlöslichkeit zu erhöhen, wobei sich solche Reste vorzugsweise von einer Oligoethylenoxid- oder -propylenoxidkette ableiten. Besonders geeignete Reste, die von Oligoethylenoxid- oder -propylenoxidketten abgeleitet sind, umfassen beispielsweise Diethylenglycol-, Triethylenglycol-, Tetraethylenglycol-, Pentaethylenglycol-, Hexaethylenglycol-, Heptaethylenglycol- und Octaethylenglycolketten sowie die analogen Oligopropylenglycolketten. Ein bevorzugter Arylrest ist ein unsubstituierter oder substituierter Phenylrest, bei welchem ebenfalls ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Heteroatome ersetzt

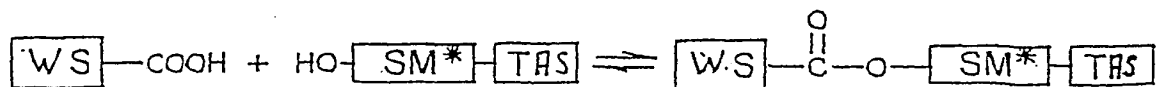
sein können. Bevorzugte Substituenten des aliphatischen Alkylrests bzw. des Arylrests sind hydrophile Gruppen, wie Sulfonsäure- (einschließlich ihrer Salze mit Alkali- bzw. Erdalkalimetallen), Carboxyl- (einschließlich ihrer Salze mit Alkali- bzw. Erdalkalimetallen), Amino-, Aminoalkyl- und Hydroxygruppen.

Die Wasserlöslichkeit der erfindungsgemäßen Ligandenverbindungen kann auch dadurch erreicht bzw. verbessert werden, daß die Trägermolekül-affine Substanz selbst eine oder mehrere wasserlöslichen Gruppen, etwa eine Sulfonsäure- (einschließlich ihrer Salze mit Alkali- bzw. Erdalkalimetallen), Carbonsäure- (einschließlich ihrer Salze mit Alkali- bzw. Erdalkalimetallen), Amino-, Aminoalkyl- und/oder Hydroxygruppen, aufweisen, oder daß solche durch synthetische Schritte eingeführt werden.

Bevorzugte diagnostisch wirksame Substanzen der erfindungsgemäßen Ligandenbindung enthalten beispielsweise ein oder mehrere Radionuklide, ein oder mehrere Radionuklide umfassende, vorzugsweise solche Radionuklide komplexierende Liganden, ein oder mehrere Positronenstrahler, ein oder mehrere NMR-Kontrastmittel, eine oder mehrere fluoreszierende Verbindung(en) oder ein oder mehrere Kontrastmittel im nahen IR-Bereich.

Die erfindungsgemäße Ligandenverbindung, enthaltend mindestens eine therapeutisch und/oder diagnostisch wirksame Substanz (WS), mindestens eine Trägermolekül-affine Substanz (TAS) und gegebenenfalls ein Spacermolekül (SM), kann je nach der vorliegenden funktionellen Gruppe gemäß einer der folgenden allgemeinen Beschreibungen hergestellt werden.

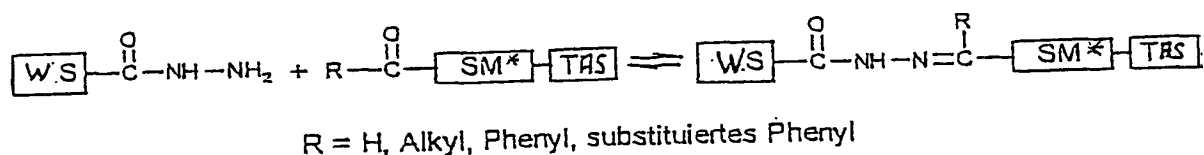
Therapeutisch und/oder diagnostisch wirksame Substanzen der erfindungsgemäßen Ligandenverbindungen, die eine HOOC-Gruppe besitzen, können beispielsweise folgendermaßen derivatisiert werden:



\* fakultativ

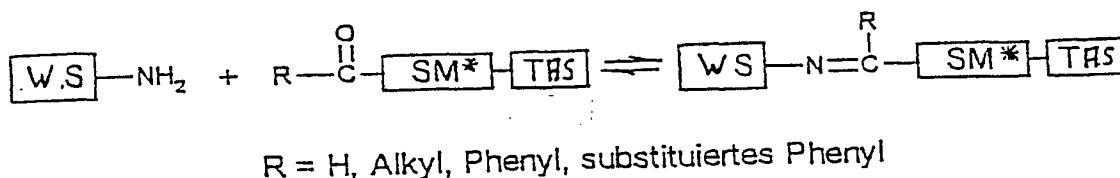
Die Veresterung erfolgt dabei durch im Stand der Technik bekannte Verfahren.

Es ist weiterhin möglich, die HOOC-Gruppe in eine Hydrazidgruppe zu überführen, z.B. durch Umsetzen mit tert.-Alkylcarbazaten und anschließende Spaltung mit Säuren (vgl. DE-A-196 36 889), und die eine Hydrazidgruppe aufweisende Verbindung mit einer eine Carbonylkomponente enthaltenden Gruppe, bestehend aus der Transportmolekül-affinen Substanz und dem Spacermolekül, umzusetzen, wie u.a. in DE-A-196 36 889 beschrieben ist:



\* fakultativ

Therapeutisch und/oder diagnostisch wirksame Substanzen der erfindungsgemäßen Ligandenverbindungen, die eine H<sub>2</sub>N-Gruppe besitzen, können beispielsweise folgendermaßen derivatisiert werden:

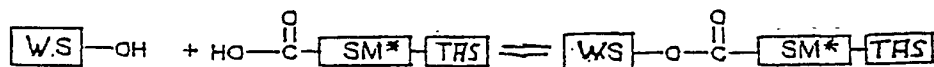


\* fakultativ

Die Reaktion zu den Iminderivaten erfolgt dabei durch im Stand der Technik bekannte Verfahren.

Therapeutisch und/oder diagnostisch wirksame Substanzen der erfindungsgemäßen Ligandenverbindungen, die eine HO-Gruppe besitzen, können beispielsweise

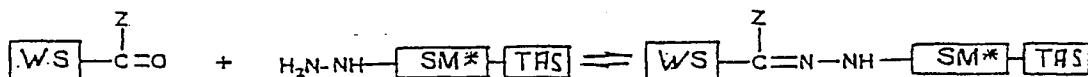
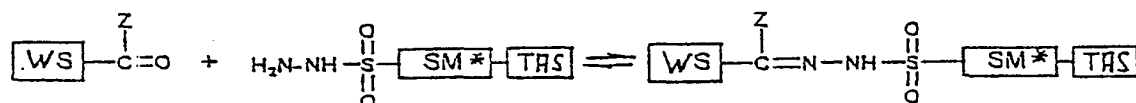
folgendermaßen derivatisiert werden:



\* fakultativ

Die Veresterung erfolgt dabei durch im Stand der Technik bekannte Verfahren.

Therapeutisch und/oder diagnostisch wirksame Substanzen der erfindungsgemäßen Ligandenverbindungen, die eine Carbonylkomponente besitzen, können beispielsweise folgendermaßen derivatisiert werden:



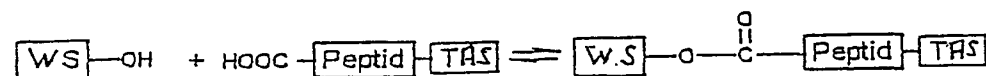
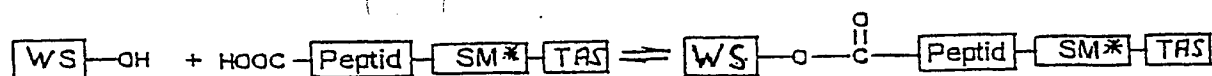
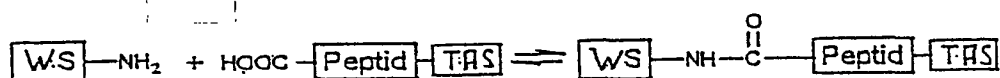
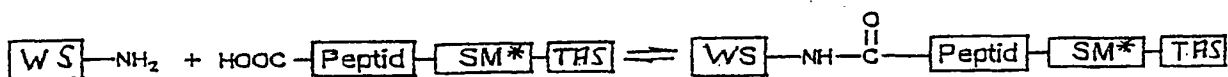
Z= chemische Gruppe der therapeutisch und/oder diagnostisch aktiven Substanz

\* fakultativ

Die Umsetzung zu den Carboxyhydrazon-, Sulfonylhydrazon-, Hydrazon- bzw. Iminderivaten erfolgt dabei durch im Stand der Technik bekannte Verfahren.

Erfindungsgemäße Ligandenverbindungen, die eine Peptidbindung enthalten, können beispielsweise dadurch hergestellt werden, daß ein Peptid, das aus 2 bis etwa 30 Aminosäuren besteht, mit einer Trägermolekül-affinen Verbindung umgesetzt wird, so daß eine Trägermolekül-affine Verbindung direkt oder über ein Spacermolekül am N-terminalen Ende des Peptids eingeführt wird.

Die so erhaltenen Peptidderivate können mit Therapeutika und/oder Diagnostika bzw. deren Derivaten, die eine H<sub>2</sub>N- oder HO-Gruppe besitzen, in Gegenwart eines Kondensationsmittels, wie beispielsweise N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), N-Cyclohexyl-N'-(2-morpholinoethyl)-carbodiimid-metho-p-toluolsulfonat (CMC), (Benzotriazol-1-yloxy)-trispyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat (pyBOP) oder O-Benzotriazol-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat, und gegebenenfalls unter Zusatz von einer Hydroxyverbindung, wie beispielsweise N-Hydroxysuccinimid, eines wasserlöslichen N-Hydroxysuccinimids, wie beispielsweise N-Hydroxysuccinimid-3-sulfonsäure-Natriumsalz oder 1-Hydroxybenzotriazol, und/oder in Gegenwart einer Base, wie beispielsweise N-Methylmorpholin oder Triethylamin, zu den entsprechenden erfindungsgemäßen Ligandenverbindungen umgesetzt werden:



\* fakultativ

Die Substratspezifität von Target-Enzymen, wie etwa von MMP-2, MMP-3, MMP-9, Cathepsin B, D, L und H, ist bekannt (Netzel-Arnett et al. (1993), *Biochemistry* 32, 6427-6432, Shuja, S., Sheahan, K., Murnane, M.J. (1991), *Int.J.Cancer* 49, 341-346, Lah, T.T., Kos, J. (1998), *Biol. Chem.* 379, 125-130).

Beispielsweise sind Octapeptide (P<sub>4</sub> - P'<sub>4</sub>) für MMP-2 und MMP-9 (siehe Tabelle 1) identifiziert worden, welche die Spaltsequenz der Kollagenkette simulieren, und besonders effizient von MMP-2 und -9 gespalten werden:



Tabelle 1:

Peptid							
P <sub>4</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>1</sub>	P' <sub>1</sub>	P' <sub>2</sub>	P' <sub>3</sub>	P' <sub>4</sub>
-----							
Gly	Pro	Leu	Gly	Ile	Ala	Gly	Gln
Gly	Pro	Gln	Gly	Ile	Trp	Gly	Gln
Gly	Pro	Leu	Gly	Met	Trp	Ser	Arg

(Netzel-Arnett et al., *Biochemistry* 32, **1993**, 6427-6432)

Die Peptide werden ausschließlich an der P<sub>1</sub> - P'<sub>1</sub>-Bindung enzymatisch gespalten.

Beim Prostata-spezifischen Antigen (PSA) sind substratspezifische Hexapeptid-Sequenzen (P<sub>4</sub>-P<sub>2</sub>') bekannt, d.h. -His-Ser-Ser-Lys-Leu-Gln-, Asn-Ser-Ser-Tyr-Phe-Gln-oder-Ser-Ser-Tyr-Tyr-Ser-Gly- bekannt, die zwischen P<sub>1</sub> und P'<sub>1</sub>durch PSA gespalten werden (Yang et al., *J.Peptide Res.* 54. 444-448, 1999; Denmeade et al., *Cancer Res.* 57, 4924-4930, 1997; Coombs et al., *Chemistry & Biology* 5, 475-488, 1998).

Des weiteren sind bei Cathepsin substratspezifische Dipeptide mit der Sequenz -Arg-Arg-, -Phe-Lys-, Gly-Phe-Leu-Gly, Gly-Phe-Ala-Leu oder Ala-Leu-Ala-Leu bekannt (Werle, B., Ebert, E., Klein, W., Spiess, E. (1995), *Biol. Chem. Hoppe-Seyler* 376, 157-164; Ulrich, B., Spiess, E., Schwartz-Albiez, R., Ebert, W. (1995), *Biol. Chem. Hoppe-Seyler* 376, 404-414).

Die Peptidsequenz, welche die für das Target-Enzym relevante Peptidspalt- bzw. -sollbruchstelle enthält, kann auch so aufgebaut sein, daß die Peptidspaltstelle mehrfach wiederholt wird, wie beispielsweise durch:

-Gly-Pro-Leu-Gly—Ile-Ala-Gly-Gln-Gly-Pro-Leu-Gly—Ile-Ala-Gly-Gln

oder

-Phe-Lys-Phe-Lys-Phe-Lys-Phe-Lys-Phe-Lys-

oder es kann eine repetitive Peptidsequenz integriert werden, die den Abstand zwischen der thiolbindenden Gruppe und der relevanten Peptidspaltstelle vergrößert, wie beispielsweise durch:

-(Gly)<sub>n</sub>-Phe-Lys-Phe-Lys-

mit vorzugsweise  $n = 2$  bis 20, mehr bevorzugt  $n \leq 12$ ,

oder durch eine Oxaethylenglykol-Einheit als wasserlösliche Komponente

-(O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phe-Lys-Phe-Lys-

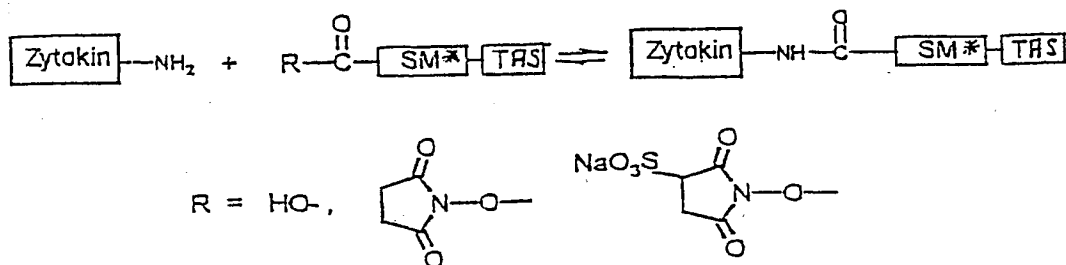
mit vorzugsweise  $n = 1$  bis 8.

Ein wichtiges Merkmal dieser Ausführungsform der erfindungsgemäßen Ligandenverbindung ist die Tatsache, daß die für das jeweilige Target-Enzym relevante Peptidspaltstelle mindestens einmal in einem Oligopeptid, bestehend aus etwa 1 bis 30 Aminosäuren, vorkommt.

Die oben aufgeführten Oligopeptide sind repräsentative Beispiele für die enzymatisch spaltbare Bindung in den erfindungsgemäßen Ligandenverbindungen. Die oben genannten Proteasen sind Beispiele für krankheitsassoziierte Enzyme. Der therapeutische Ansatz kann selbstverständlich bei weiteren krankheitsassoziierten Proteasen angewandt werden.

Therapeutika- bzw. Diagnostikaderivate der erfindungsgemäßen Ligandenverbindungen, die ein Zytokin enthalten, können beispielsweise dadurch hergestellt werden, daß das Zytokin mit einer Spacermolekül-gekoppelten Trägermolekül-affinen Substanz, welche eine Carbonsäure oder eine aktivierte Carbonsäure

aufweist, umgesetzt wird:



\* fakultativ

Weist das Spacermolekül eine N-Hydroxysuccinimidester-Gruppe (N-Hydroxysuccinimid oder Natriumsalz von N-Hydroxysuccinimid-3-sulfonsäure) auf, wird es direkt mit dem Zytokin umgesetzt. Die Umsetzung des Zytokins mit einer Spacermolekül-gekoppelten Trägermolekül-affinen Substanz, die eine Carbonsäure aufweist, erfolgt in der Gegenwart eines Kondensationsmittels, wie zum Beispiel N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) oder N-Cyclohexyl-N'-(2-morpholinoethyl)-carbodiimid-metho-p-toluolsulfonat (CMC), und gegebenenfalls unter Zusatz von N-Hydroxysuccinimid oder dem Natriumsalz der N-Hydroxy-succinimid-3-sulfonsäure, zu den entsprechenden Trägermolekül-affinen Zytokinderivaten. Die Aufreinigung der so derivatisierten Zytokine erfolgt beispielsweise mit Hilfe der Ausschlußchromatographie. Die oben beschriebenen Umsetzungen sind im Stand der Technik bekannt (siehe z.B. Bioconjugate Techniques, G.T. Hermanson; Academic Press, 1996).

Bevorzugte Trägermolekül-affine Substanzen in der erfindungsgemäßen Ligan-  
denverbindung sind aus der Gruppe der Phthalocyanine, der Cumarine, der  
Flavonoide, der Tetracycline, der Naphthalene, der Aryl- und der Heteroaryl-  
carbonsäuren, der Lipide und Fettsäuren, beispielsweise langkettige Fettsäuren wie  
C<sub>16</sub>-C<sub>20</sub>-Fettsäuren, cyclischen oder linearen Tetrapyrrole und deren metall-  
organischen Verbindungen, beispielsweise Porphyrine und Protoporphyrine (z.B.  
Bilirubin und dessen Derivate, Hämatin und dessen Derivate), der mit  
Halogenatomen (Cl, Br oder I) 2-5-fach substituierten aromatischen Säurederivaten,  
wie Iophenoxinsäure, der organischen Farbstoffe, beispielsweise Evans Blau und  
Bromkresol-Farbstoffe wie Bromkresol-grün und Bromkresolpurpur, und der

Tryptophan- und Thyroxin-analogen Verbindungen sowie den Derivaten der vorstehend genannten Verbindungsklassen ausgewählt. Des weiteren können die als Trägermolekül-affine Substanzen verwendeten organischen Farbstoffe vor oder nach der Bindung an die therapeutisch und/oder diagnostisch wirksame Substanz bzw. an das Spacermolekül chemisch modifiziert bzw. derivatisiert werden, wobei jedoch das Bindungsverhalten im Vergleich zur nicht-modifizierten Verbindung mit dem Trägermolekül erhalten bleibt. Beispielsweise kann ein als Trägermolekül-affine Substanz verwendeter Farbstoff, z.B. ein Azofarbstoff, durch die vorstehend genannte chemischen Modifikation, beispielsweise durch Reduktion der Azogruppe oder durch Ersatz der Azogruppe durch eine C-C-Einfach- oder C-C-Doppelbindung, derart derivatisiert werden, daß er keine Farbe mehr aufweist.

Beispiele für Trägermolekül-affine Substanzen in der erfindungsgemäßen Ligen-  
denverbindung sind aus folgenden Gruppen ausgewählt:

Naphthalin- und Naphtylderivate: beispielsweise

1,4,5,8-NAPHTHALINTETRACARBONSÄURE, NAPHTHOL,  
1,1'-(1,5-NAPHTHALINDIYL)BIS(3-CYCLOHEXYLHARNSTOFF),  
4-ESSIGSÄUREAMIDO-5-HYDROXY-2,7-NAPHTHALIN-DISULFONSÄURE,  
2-(2-HYDROXY-1-NAPHTHYLMETHYLENAMINO)BENZUESÄURE,  
9-FLUORENYLIDENAMIN N-(1-NAPHTHYL)CARBAMAT,  
2-(N-(1-NAPHTHYL)CARBAMOYL)CYCLOHEXANECARBONSÄURE,  
1,1'-(1,5-NAPHTHALINDIYL)BIS(3-(3-PYRIDYLMETHYL)HARNSTOFF),  
1,1'-(1,5-NAPHTHALINDIYL)BIS(3-BENZYLHARNSTOFF),  
2,2'-OXYBIS(ESSIGSÄURE (2-HYDROXY-1-NAPHTHYLMETHYLEN)-HYDRAZID),  
ADIPINSÄURE BIS((1-NAPHTHYLMETHYLEN)HYDRAZID),  
3-(N-PHENYLCARBAMOYL)-2-NAPHTHYL N-(5-CHLORO-2-METHOXYPHENYL)CARBAMAT,  
6-BENZOYL-2-NAPHTHYL PHOSPHAT, NATRIUM SALZ,  
L-ARGININ 4-METHOXY-BETA-NAPHTHYLAMID HYDROCHLORID,  
1-AMINO-8-NAPHTHOL-2,4-DISULFONSÄURE,  
Fmoc-D-2-NAPHTHYLALANIN, LYS-ALA 4-METHOXY-BETA-NAPHTHYLAMID  
DIHYDROCHLORID,

4-(1,8-DIHYDROXY-3,6-DISULFO-2-NAPHTHYLAZO)-SALICYLSÄURE,  
1,1'-HEXAMETHYLENBIS(3-(1-NAPHTHYLMETHYL)HARNSTOFF,  
CARBOBENZYLTRYPTOPHAN BETA-NAPHTHYLAMID,  
3-(N-(2-METHOXYPHENYL)CARBAMOYL)-2-NAPHTHYL N-(5-CHLORO-2-METHOXYPHENYL)CARBAMAT,  
2-(1-NAPHTHYL)-2-PHENYLESSIGNSÄURE, 8-[(2-CARBOXYETHYL)THIO]-1-NAPHTHOESÄURE,  
3-[1-(2-CARBOXYETHYL)-2-OXO-1,2-DIHYDROACENAPHTHYLEN-1-YL]PROPANSÄURE, 3-[(1-NAPHTHYLAMINO)CARBONYL]BICYCLO[2.2.1]-HEPT-5-EN-2-CARBONSÄURE,  
N'',N'''-DI[1-(2-NAPHTHYL)ETHYLIDEN]KOHLENSÄURE DIHYDRAZID,  
4-[[4-(2-NAPHTHYL)-1,3-THIAZOL-2-YL]AMINO]-4-OXOBUTANSÄURE,  
FMOC-L-2-NAPHTHYLALANIN, 1,4,5,8-NAPHTHALINTETRACARBONSÄURE HYDRAT,  
BIS(2-NAPHTHYL) N,N'-(4-METHYL-1,3-PHENYLEN)BISCARBAMAT,  
8-HYDROXY-5-(1-NAPHTHYLAZO)-2-NAPHTHALINSULFONSÄURE, NATRIUM SALZ,  
N'1,N'3-DI(1-NAPHTHYLMETHYLIDEN)-2-BUTYLPROPANDIOHYDRAZID,  
(+/-)-1,1'-BINAPHTHYL-2,2'-DICARBONSÄURE,  
(+/-)-2,2'-DIMETHOXY-1,1'-BINAPHTHYL-3,3'-DICARBOXAMID,  
1-HYDROXY-4-(1-PHENYL-1H-TETRAZOL-5-YL-THIO)-2-NAPHTHOESÄURE, 3,3'-DIPHENYL-(1,1')BINAPHTHALENYL-2,2'-DICARBONSÄURE,  
2,6-DIMETHOXY-4-OXO-3,5-DIOXA-PHOSPHA-CYCLOHEPTA(2,1-A,3,4-A')DINAPHTHALEN-4-OL,  
4-((BR-4-ME-PHENYLIMINO)-ME)-3-HO-NAPHTHALIN-2-CARBONSÄURE (2-MEO-PH)-AMID,  
8-[(2-[(METHYLAMINO)CARBONYL]PHENYL)THIO]-1-NAPHTHOESÄURE,  
N-GLUTARYL-L-PHENYLALANIN-BETA-NAPHTHYLAMID,  
2-HYDROXY-3-NAPHTHOESÄURE-2-AMINOANTHRACHINONYLAMID  
PHOSPHAT,  
2-HYDROXY-3-NAPHTHOESÄURE-2-AMINOAZOBENZANILID PHOSPHAT,  
3-(5-(2-CARBOXY-ETHANSULFONYL)-NAPHTHALIN-1-SULFONYL)-PROPION-SÄURE,

4-((4-CL-PHENYLIMINO)-ME)-3-HO-NAPHTHALIN-2-CARBONSÄURE (2-MEO-PH)-AMID,  
 4-HYDROXY-7-METHOXY-1-(3-METHOXY-PHENYL)-NAPHTHALIN-2-CARBONSÄURE,  
 3,6-DISULFO-NAPHTHALIN-1,8-DICARBONSÄURE, L-ALA-ALA-L-PHE-ALPHA-NAPHTHYLAMID,  
 CBZ-L-THR-L-VAL-BETA-NAPHTHYLAMID, CBZ-GLY-L-VAL-BETA-NAPHTHYLAMID,  
 CBZ-ILE-L-ALA-BETA-NAPHTHYLAMID, CBZ-L-ALA-THR-BETA-NAPHTHYLAMID,  
 DINATRIUM 4-(BENZOYLAMINO)-5-METHYL-2,7-NAPHTHALINDISULFONAT,  
 NAPHTHALIN-1,4,8-TRICARBONSÄURE, [ ]  
 2-[[2-(1-NAPHTHYL)ACETYL]AMINO]SUCCINSÄURE,  
 (10-HO-10-PH-4H-8-THIA-7,10A-DIAZA-PENTALENO(1,2-A)NAPHTHALEN-9-YL)-ESSIGSÄURE,  
 1-(NAPHTHALIN-2-CARBONYL)-3-NAPHTHALEN-2-YL-HARNSTOFF,  
 1-(3-METHOXY-PHENYL)-3-(NAPHTHALIN-1-CARBONYL)-THIOHARNSTOFF, (S)-N-(1-(1-NAPHTHYL) ETHYL)SUCCINAMIDSÄURE,  
 L-LYSYL-L-ALANIN-4-METHOXY-BETA-NAPHTHYLAMID HYDROBROMID,  
 5-((2-(T-BOC)-GAMMA-GLUTAMYLAMINOETHYL)AMINO)NAPHTHALIN-1-SULFONSÄURE,  
 8-([2-[(ACETYLOXY)METHYL]PHENYL]THIO)-1-NAPHTHOESÄURE,  
 2-[[[(9H-FLUOREN-9-YL)METHOXY]CARBONYL]AMINO]-3-(2-NAPHTHYL)PROPANSÄURE,  
 1-NAPHTHYL-ACETYL SPERMIN TRIHYDROCHLORID,  
 4-[(2-ETHOXY-2-OXOETHYL)THIO]NAPHTHALIN-1,8-DICARBONSÄURE, FMOC-(R)-3-AMINO-4-(2-NAPHTHYL)-BUTYRIC ACID, 2,2'-BICHINONYL-DI-CARBONSÄURE;

Benzophenonderivate: beispielsweise

BENZOPHENON-2,4'-DICARBONSÄURE,  
 3,3',4,4'-BENZOPHENONTETRACARBONSÄURE,  
 2',3,4-BENZOPHENONTRICARBONSÄURE,  
 2,2'-DIHYDROXY-4,4'-DIMETHOXY-5-SULFOBENZOPHENON,

4-[N-[2-(ESSIGSÄUREAMIDO)ETHYL]-N-METHYLAMINO]-2'-CARBOXY-2-HYDROXYBENZOPHENON;

Phthal- und Isophthalimid-derivate und Phthal- und Isophthalsäurederivate:  
beispielsweise

5-SULFOISOPHTHALSÄURE MONONATRIUM SALZ,  
2-PHENYL-3-PHTHALIMIDOQUINOLIN-4-CARBONSÄURE,  
2-PHTHALIMIDOGlutARSÄURE,  
2,5-BIS(2-HYDROXYETHYLAMINO)TEREPHTHALSÄURE,  
2- und/oder 4-SULFOTEREPHTHALSÄURE,  
5-SULFO ISOPHTHALSÄURE,  
2,5-BIS(N-(2,5-XYLYL)CARBAMOYL)TEREPHTHALSÄURE,  
4-[(2-CARBOXYPHENYL)THIO]ISOPHTHALSÄURE,  
4-(4-ACETYL-3-HYDROXY-2-PROPYLPHENOXY)ISOPHTHALSÄURE,  
2,4,6-TRIMETHYLANILIN SALZ,  
4-(N-(4-METHOXYPHENYL)CARBAMOYL)ISOPHTHALSÄURE,  
PHTHALSÄURE MONO-((2-CHLORO-PHENYL)-PHENYL-METHYL) ESTER,  
4-(4-(3,4-DIMETHYL-PHENYLSULFANYL)-BENZOLSULFONYL)-PHTHAL-SÄURE,  
4-(4-(4-CARBOXY-PHENOXY)-BENZOYL)-PHTHALSÄURE,  
4-(4-CHLORO-BENZOYL)-PHTHALSÄURE,  
5-(5-(4-HYDROXY-PHENYL)-3-PHENYL-4,5-DIHYDRO-PYRAZOL-1-YL)-  
ISOPHTHALSÄURE,  
5-(5-(4-DIMETHYLAMINO-PH)-3-PHENYL-4,5-DIHYDRO-PYRAZOL-1-YL)-  
ISOPHTHALSÄURE,  
PHTHALSÄURE MONO-(BIPHENYL-4-YL-PHENYL-METHYL) ESTER,  
PHTHALSÄURE MONO-(1-METHYL-2,2-DIPHENYL-ETHYL) ESTER,  
4,5-BIS-(4-AMINO-PHENOXY)-PHTHALSÄURE,  
4,5-DI(4-METHOXYPHENOXY)PHTHALSÄURE;

Chinolin- und Isochinolinderivate: beispielsweise

N,N'-BIS(8-CHINOLYLOXYCARBONYL)-4-METHYL-1,3-PHENYLENDIAMIN, 3,3'-  
BIS(2-(2-CHINOLYL)VINYL)AZOBENZOL,  
8-SULFO-2,4-CHINOLINDICARBONSÄURE,

2-[4-(ACETYLAMINO)PHENYL]-7-METHYLCHINOLIN-4-CARBONSÄURE,  
3-(1,3-DIOXO-1H,3H-BENZO(DE)ISOCHINOLIN-2-YL)-BENZUESÄURE,  
DINATRIUM 3-METHYL-4-(CHINOLIN-2-YLMETHYLEN)PENT-2-ENDIOAT,  
2-(5-CARBOXY-PENTYL)-3-PH-1-PR-5,6,7,8-TETRAHYDRO-ISOCHINOLINIUM,  
1-(1H-INDOL-3-YL)-1H-ISOCHINOLIN-2-CARBONSÄURE PHENYLAMID,  
1-ET-6-F-4-OXO-7-(4-(2-OXO-PR)-PIPERAZIN-1-YL)-2H-CHINOLIN-3-  
CARBONSÄURE,  
N-ETHYL-3-(PYRIDIN-2-YL)-4-(CHINOLIN-4-YL)PYRAZOL-1-CARBOXAMID,  
2-[4-[(5-CHLORO-2-CHINOLYL)OXY]PHENOXY]PROPANSÄURE,  
N2-[2-[(3-CYANO-4-METHYL-2-CHINOLYL)THIO]PHENYL]-2-FURAMID,  
3-(1-[1,1'-BIPHENYL]-4-YL-1H-1,2,3,4-TETRAAZOL-5-YL)CHINOLIN-4(1H)-ON,  
FMOC-BETA-(2-CHINOLYL)-ALA-OH,  
N-BENZYL-2-[(4-METHYL-5-CHINOLIN-6-YL-4H-1,2,4-TRIAZOL-3-YL)THIO]-  
ESSIGSÄUREAMID,  
FMOC-ALA(3'-CHINOYL)-OH,  
FMOC-(S)-2-TETRAHYDROISOCHINOLIN ESSIGSÄURE;

Anthrachinonderivate: beispielsweise

1,8-BIS(BENZAMIDO)ANTHRACHINON,  
N,N'-1,5-ANTHRACHINONYLEN-DIANTHRANILSÄURE;

Anthracenderivate: beispielsweise

2-(7-OXO-7H-BENZ(DE)ANTHRACEN-3-YLTHIO)ESSIGSÄURE,  
9,10-DIHYDRO-9,10-DIOXO-2,3-ANTHRACENDICARBONSÄURE,  
9-HYDROXYIMINO-9,10-DIHYDRO-ANTHRACEN-1-CARBONSÄURE;

Phenanthren-und Phenanthrolinderivate: beispielsweise

1,10-PHENANTHROLIN-2,9-DICARBONSÄURE,  
4-P-TOLYL-1,10-PHENANTHROLIN-2,9-DICARBONSÄURE,  
1,2,3,4-TETRAHYDRO-PHENANTHREN-1,2-DICARBONSÄURE,

Benzylidenderivate: beispielsweise



2,2'-OXYDIESSIGSÄURE BIS((4-ESSIGSAUREAMIDO-BENZYLIDEN)-HYDRAZID),

2-(FURFURYLUREIDO)ESSIGSÄURE N2-(4-HYDROXY-3-METHOXYBENZYLIDEN)HYDRAZID,

2-(3-(3,4-DICHLOROPHENYL)UREIDO)ESSIGSÄURE (5-BROMO-2-HYDROXY-BENZYLIDEN)HYDRAZID,

2-(3-(2-ETHOXYPHENYL)UREIDO)ESSIGSÄURE (3,4-DIMETHOXYBENZYLIDEN)HYDRAZID,

2-(3-(4-METHOXYPHENYL)UREIDO)ESSIGSÄURE (2,3,4-TRIMETHOXY-BENZYLIDEN)HYDRAZID,

4-(3-(2-FLUOROPHENYL)UREIDO)BENZOEÄURE (3,4-DICHLOROBENZYLIDEN)HYDRAZID,

4-(3-(2-FLUOROPHENYL)UREIDO)BENZOEÄURE (4-METHYLBENZYLIDEN)HYDRAZID,

4-(3-(2-FLUOROPHENYL)UREIDO)BENZOEÄURE (4-METHOXYBENZYLIDEN)HYDRAZID,

4-(3-(2-FLUOROPHENYL)UREIDO)BENZOEÄURE (4-HYDROXY-3-METHOXY-BENZYLIDEN)HYDRAZID,

4-(3-(2-FLUOROPHENYL)UREIDO)BENZOEÄURE (4-ESSIGSÄUREAMIDO-BENZYLIDEN)HYDRAZID,

4-(3-(2-FLUOROPHENYL)UREIDO)BENZOEÄURE (3,4-DIMETHOXY-BENZYLIDEN)HYDRAZID,

2-(2-CHLOROBENZAMIDO)BENZOEÄURE (2-CHLORO-4-(DIMETHYLAMINO)-BENZYLIDEN)HYDRAZID,

2-(3-(3-CHLOROPHENYL)UREIDO)ESSIGSÄURE (4-BUTOXYBENZYLIDEN)HYDRAZID,

2-(3-(6-METHYL-2-PYRIDYL)UREIDO)ESSIGSÄURE (3,4-DIMETHOXY-BENZYLIDEN)HYDRAZID,

2-(3-(2-ETHOXYPHENYL)UREIDO)ESSIGSÄURE (2-HYDROXYBENZYLIDEN)HYDRAZID,

2-(3-(2-ETHOXYPHENYL)UREIDO)ESSIGSÄURE (4-ESSIGSÄUREAMIDO-BENZYLIDEN)HYDRAZID,

N'1-(4-CHLOROBENZYLIDEN)-3-[5-(2,3-DICHLOROPHENYL)-2H-1,2,3,4-

TETRAAZOL-2-YL],  
 N'-1-BENZYLIDEN-2-[3-[(4-METHYL-1,3-THIAZOL-2-YL)METHYL]-4-OXO-3,4-DIHYDROPHTHAL,  
 2,6-BIS(4-ESSIGSÄUREAMIDOBENZYLIDEN)-1-CYCLOHEXANON,  
 N-BENZOYLANTHRANILSÄURE (4-HYDROXY-3-METHOXYBENZYLIDEN)-HYDRAZID,  
 4-(3-(3-CHLOROPHENYL)UREIDO)BENZUESÄURE (3-ETHOXY-4-HYDROXY-BENZYLIDEN)HYDRAZID,  
 4-(3-(3-CHLOROPHENYL)UREIDO)BENZUESÄURE (4-ETHOXY-3-METHOXY-BENZYLIDEN)HYDRAZID,  
 4-(3-(3-CHLOROPHENYL)UREIDO)BENZUESÄURE(2-CHLORO-3-DIMETHYL-AMINO)BENZYLIDEN)HYDRAZID,  
 4-(3-(3-CHLOROPHENYL)UREIDO)BENZUESÄURE (3,4-DICHLORO-BENZYLIDEN)HYDRAZID,  
 4-FLUOROBENZYL N-(4-METHOXYBENZYLIDEN)-[(ANILINOCARBONYL)-AMINO]-METHANHYDRAZONO,  
 2-((2-HO-BENZYLIDEN)-AMINO)-5-(N'-(2-HO-BENZYLIDEN)-GUANIDINO)-PENTANSÄURE,  
 2,3-BIS-(3-METHOXY-BENZYLIDEN)-SUCCINSÄURE,  
 2,3-BIS-(3,4-DIMETHOXY-BENZYLIDEN)-SUCCINSÄURE,  
 2,3-BIS-(4-CHLORO-BENZYLIDEN)-SUCCINSÄURE,  
 2,3-DIBENZYLIDEN-SUCCINSÄURE,  
 BENZYLIDEN CBZ-NEURAMINSÄURE,  
 3-HYDROXY-2-((2-HYDROXY-BENZYLIDEN)-AMINO)-3-PHENYL-PROPIONSÄURE,  
 3-HO-3-(4-((2-HO-BENZYLIDEN)-AMINO)-PH)-2-PHENYLACETYLAMINO-PROPIONSÄURE;

Di- und Biphenylderivate: beispielsweise

3-CHLORO-4-BIPHENYLYL N-(2,5-DIMETHOXYPHENYL)CARBAMAT,  
 2'-BENZOYL-2-BIPHENYLCARBONSÄURE,  
 2'-[(4-FLUOROANILINO)CARBONYL][1,1'-BIPHENYL]-2-CARBONSÄURE,  
 3-(2,4,6-TRIMETHYLBENZOYL)-2-BIPHENYLCARBONSÄURE,

2'-BENZYL CARBAMOYL-BIPHENYL-2-CARBONSAURE,  
 3-CHLORO-3'-METHYL-BIPHENYL-2,2'-DICARBONSÄURE,  
 2-HO-5-(4'-HO-BIPHENYL-4-YLAZO)-BENZOEESÄURE,  
 2-[[[1,1'-BIPHENYL]-4-YLAMINO)CARBONYL]BENZOEESÄURE,  
 3-(1-[1,1'-BIPHENYL]-4-YL-1H-1,2,3,4-TETRAAZOL-5-YL)CHINOLIN-4(1H)-ON, 2-  
 [[(3-[1,1'-BIPHENYL]-4-YL-3-OXOPROPYLIDEN)AMINO]OXY]-N-(5-iodo-2-  
 PYRIDINYL)ESSIGSÄURE,  
 4,4'-DI-BOC-DIAMINO BIPHENYL-2,2'-DICARBONSÄURE,  
 2,3,2'-BIPHENYLTRICARBONSÄURE,  
 3-CHLORO-4-BIPHENYLYL N-(2,5-DIMETHOXYPHENYL)CARBAMAT,  
 4,4'-BIS(3-(3-PYRIDYL)UREIDO)DIPHENYLMETHAN,  
 4,4'-BIS(3-METHYL-3-PHENYLUREIDO)DIPHENYLMETHAN,  
 4,4'-METHYLENBIS(1,3-DIPHENYL-1-ETHYLHARNSTOFF),  
 2,2'-CARBOXYDIPHENYLSULPHON, 2,3-DIPHENYL-SUCCINSÄURE,  
 1,3-DIPHENYL-1-(2-MORPHOLINO-1-CYCLOPENTEN-1-  
 YLCARBONYL)HARNSTOFF,  
 2-BENZOYLAMINO-3-(DIPHENYL-PHOSPHINOYL)-3-PHENYL-ACRYLSÄURE,  
 MESO-2,3-DIPHENYLSUCCINSÄURE,  
 4,5-DIPHENYL-2,3-DIHYDRO-1H-PYRAZOLO[3,4-C]PYRIDAZIN-3-ON,  
 2-HYDROXY-2,2-DIPHENYL-ESSIGSÄURE (1-(4-BROMO-PHENYL)-ETHYLIDEN)-  
 HYDRAZID,  
 2,5-DIPHENYL-FURAN-3,4-DICARBONSÄURE,  
 1-(2,3-DIPHENYL-ACRYLOYL)-3-(4-METHOXY-PHENYL)-THIOHARNSTOFF, N1-  
 [2-(1,3-DIPHENYL-1H-4-PYRAZOLYL)-1-(HYDRAZINOCARBONYL)VINYL]-2,4-  
 DICHLOROBENZOEESÄURE,  
 N1-[1-[(BENZYLAMINO)CARBONYL]-2-(1,3-DIPHENYL-1H-PYRAZOL-4-  
 YL)VINYL]BENZAMID,  
 N2-ACETYL-O6-(DIPHENYLCARBAMOYL)GUANIN;

Tryptophan- und Indolderivate: beispielsweise

5-BENZYLOXYINDOL-3-ESSIGSÄURE,  
 6-BENZAMIDO-N-(2-(3-INDOLYL)ETHYL)HEXANAMID, N-(3-INDOLYLACETYL)-  
 DL-ASPARAGINSÄURE,

INDOL-3-ACETYL-L-ASPARAGINSÄURE,  
4-(3-INDOLYLMETHYLAMINO)BENZONESÄURE,  
2-(2,2-BIS-(1H-INDOL-3-YL)-ETHYL)-PHENYLAMIN,  
2-((5-BROMO-1,3-DIOXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YLMETHYL)-AMINO)-  
BENZONESÄURE,  
3-(2-(2-CARBOXY-BENZOYLAMINO)-ETHYL)-5-CHLORO-1H-INDOL-2-  
CARBONSÄURE,  
3-PHENYL-PYRROLO(2,1,5-CD)INDOLIZIN-1,2-DICARBONSÄURE,  
(R,S)-FMOC-1,3-DIHYDRO-2H-ISOINDOL CARBONSÄURE,  
1-(1H-INDOL-3-YL)-1H-ISOQUINOLIN-2-CARBONSÄURE PHENYLAMID,  
N'-2-[[4-(DIMETHYLAMINO)PHENYL]METHYLEN]-3-PHENYL-1H-INDOL-2-  
CARBOHYDRAZID,  
INDOL-3-ACETYL-DL-TRYPTOPHAN,  
2-(1,3-DIOXO-1,3-DIHYDRO-2H-ISOINDOL-2-YL)-5-OXO-5-(4-TOLUIDINO)-  
PENTANSÄURE,  
4-[(2-TERT-BUTYL-(1H)-INDOL-5-YL)AMINO]-1-[(2-CHLOROPHENYL)-  
CARBONYL]PIPERIDIN,  
2-[(2-CHLOROBENZOYL)AMINO]-N-[2-(1H-INDOL-3-YL)ETHYL]BENZAMID,  
5-(4-CHLOROANILINO)-2-(1,3-DIOXO-1,3-DIHYDRO-2H-ISOINDOL-2-YL)-5-  
OXOPENTANSÄURE,  
CARBOBENZYLOXY-L-METHIONYL-L-TRYPTOPHAN,  
CARBOBENZYLOXY-L-PHENYLALANYL-L-TRYPTOPHANAMID,  
N-ACETYL-5-BENZYLOXY-DL-TRYPTOPHAN,  
CARBOBENZYLOXYTRYPTOPHAN BETA-NAPHTHYLAMID,  
CARBOBENZYL-OXYNORVALYLTRYPTOPHANAMID,  
L-NORLEUCYL-L-TRYPTOPHAN,  
CARBOBENZYLOXY-L-TRYPTOPHYL-L-PHENYLALANINAMID,  
CARBOBENZYLOXY-L-TRYPTOPHYL-L-LEUCINAMID,  
CARBOBENZYLOXY-L-TRYPTOPHYLGLYCYLGLYCINE METHYL ESTER,  
N-BETA-FMOC-L-BETA-HOMOTRYPTOPHAN

Indanderivate: beispielsweise

4-SULFOBENZONESÄURE (5-INDANYLMETHYLEN)HYDRAZID,

PHENYLINDAN DICARBONSÄURE,  
 GLUTARSÄURE (5-INDANYLMETHYLEN)-HYDRAZID,  
 MALONSÄURE (5-INDANYLMETHYLEN)-HYDRAZID,  
 ADIPINSÄURE (5-INDANYLMETHYLEN)-HYDRAZID,  
 5-(5-INDANYLMETHYLENAMINO)-SALICYLSÄURE,  
 FMOC-2-AMINOINDAN-2-CARBONSÄURE;

Hippursäurederivate: beispielsweise

N-ALPHA-HIPPURYL-L-HISTIDYL-L-LEUCIN,  
 P-HYDROXYHIPURYL-HIS-LEU-OH,  
 HIPURYL-HIS-LEU ACETAT SALZ,  
 HIPURYL-ARG-GLY,  
 HIPURYL-L-HISTIDYL-L-LEUCIN HYDRAT,  
 HIPURYL-L-HISTIDYL-L-LEUCIN,  
 N-ALPHA-HIPURYL-L-ARGININSÄURE HCL,  
 HIPURYL-LYS-VAL-OH;

Imidazol- und Benzimidazol-derivate: beispielsweise

N-(2-(2-PYRIDYL)-5-BENZIMIDAZOLYL)MALEAMINSÄURE,  
 N-[2-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-YL)PHENYL]-N'-(4-METHOXYPHENYL)-  
 THIOHARNSTOFF,  
 4-[4-(8-METHYLIMIDAZO[1,2-A]PYRIDIN-2-YL)ANILINO]-4-OXOBUTANSÄURE, 4-  
 [6-[2-(4-CARBOXYPHENYL)-1H-BENZO[D]IMIDAZOL-5-YL]-1H-  
 BENZO[D]IMIDAZOL-2-YL]BEN,  
 2-[3-(5-CARBOXY-1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-YL)PHENYL]-1H-  
 BENZO[D]IMIDAZOL-5-CARBOXYL,  
 5-(PIPERIDIN-1-CARBONYL)-1H-IMIDAZOL-4-CARBONSÄURE (2-BZ-4-BR-PH)-  
 AMID,  
 2-PHENYLTHIOMETHYL-1-(2,4-DICHLOROANILINOCARBONYLMETHYL)-1H-  
 BENZIMIDAZOL,  
 3-[6-ETHYL-7-HYDROXY-3-(1-METHYL-1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-YL)-4-OXO-4H-  
 CHROMEN-2-YL],  
 1-(3,4-DIMETHYLPHENYLAMINOCARBONYLMETHYL)-2-(2-

PHENYLVINYL)BENZIMIDAZOL,  
 2-(2-PHENYLVINYL)-1-(4-TRIFLUOROMETHOXYPHENYLAMINO-CARBONYL-  
 METHYL)BENZIMIDAZOL,  
 FMOC-L-ALA-4-[5-(2-AMINO)IMIDAZOYL];

Chinoxalinderivate: beispielsweise

2-(3-(BENZOLSULFONYL-CYANO-METHYL)-CHINOXALIN-2-YLOXY)-  
 BENZOESÄURE;

Pyridinderivate: beispielsweise

4,4'-BIS(3-(3-PYRIDYL)UREIDO)DIPHENYLMETHAN,  
 4,4'-METHYLENBIS(1-PHENYL-3-(3-PYRIDYLMETHYL)HARNSTOFF),  
 1,1'-HEXAMETHYLENBIS(3-(3-PYRIDYLMETHYL)HARNSTOFF),  
 4,4'-METHYLENBIS(N-(2-PYRIDYLOXYCARBONYL)ANILIN),  
 4,4'-METHYLENBIS(N-(3-PYRIDYLOXYCARBONYL)ANILIN),  
 4,4'-METHYLENBIS(1-PHENYL-3-(4-PYRIDYLMETHYL)HARNSTOFF),  
 4-(3-(2-FLUOROPHENYL)UREIDO)BENZOESÄURE (2-PYRIDYL-METHYLEN)-  
 HYDRAZID,  
 2-PHENYL-2-[2-(4-PYRIDYLCARBONYL)HYDRAZONO]ESSIGSÄURE,  
 N1-[2-(2,4-DICHLOROPHENOXY)PHENYL]-N2-(3-PYRIDYLMETHYL)-  
 ETHANDIAMID,  
 N'-[(ANILINOCARBONYL)OXY]-3-[(PYRIDIN-2-YLSULFONYL)METHYL]-  
 BENZOLCARBOXIMIDAMID,  
 N'-[[(2-CHLOROPYRIDIN-3-YL)AMINO]CARBONYL]OXY)-3-[(PYRIDIN-2-  
 YLSULFONYL)METHYL],  
 N1-(4-ISOPROPYLPHENYL)-2-[[4-(3-PYRIDYL)PYRIMIDIN-2-YL]THIO]ESSIG-  
 SÄUREAMID,  
 2-[[[2-[(4-METHYLPHENYL)THIO]-3-PYRIDYL]CARBONYL)AMINO]-ESSIGSÄURE,  
 2-[[[2-(4-CHLOROPHENOXY)-3-PYRIDYL]CARBONYL]AMINO]ESSIGSÄURE,  
 2-[[[2-[(4-CHLOROPHENYL)THIO]-3-PYRIDYL]CARBONYL]AMINO]-ESSIGSÄURE,  
 N-(3-CHLOROPHENYL)-N'-[6-[(5-CHLORO-3-PYRIDYL)OXY]-3-PYRIDYL]-  
 HARNSTOFF,  
 N-(2,6-DICHLOROBENZOYL)-N'-[6-(3-PYRIDYLOXY)-3-PYRIDYL]HARNSTOFF,

ETHYL 2-[(5-CHLORO-3-PYRIDYL)OXY]-5-[[[(3,4-DICHLOROANILINO)CARBONYL]AMINO]BENZOAT,  
 N1-(3-PYRIDYLMETHYL)-2-[[[(2-CHLOROANILINO)CARBOTHIOYL]-AMINO]BENZAMID,  
 N-[[6-(4-CHLOROPHENOXY)-3-PYRIDYL]CARBONYL]-N'-(4-CHLOROPHENYL)-HARNSTOFF,  
 N-(2-CHLOROPHENYL)-N'-[5-(2-PHENYLETH-1-YNYL)-3-PYRIDYL]-HARNSTOFF,  
 4-BENZYLAMINO-5-CYANO-6-(4-METHOXYPHENYL)-2-(4-PYRIDYL)-PYRIMIDIN,  
 N-(2-CHLOROPHENYL)-N'-[[5-(2-PHENYLETH-1-YNYL)-3-PYRIDYL]-CARBONYL]THIOHARNSTOFF,  
 N-(4-METHOXYPHENYL)-N'-[[5-(2-PHENYLETH-1-YNYL)-3-PYRIDYL]-CARBONYL]THIOHARNSTOFF,  
 FMOC-L-2-PYRIDYLALA,  
 N1-PHENYL-3-[2-(6-FLUORO-2-PYRIDYL)HYDRAZONO]-2-HYDROXY-IMINOBUTANAMID,  
 2-[[[6-[(4-METHYLPHENYL)THIO]-3-PYRIDYL]AMINO)CARBONYL]CYCLOPROPAN-1-CARBONSÄURE,  
 N'1-[3-(1H-PYRROL-1-YL)-2-PYRIDYL]-3,4-DICHLOROBENZOL-1-SULFONOHYDRAZID,  
 4-(METHYLNITROSAMINO)-1-(3-PYRIDYL)-1-BUTANYL BETA-D-GLU-CURO-NID,  
 4-(2,4-DICHLOROPHENYL)-5-(2-PHENYL-1-DIAZENYL)-2-(3-PYRIDYL)-PYRIMIDIN;

Cumarinderivate: beispielsweise

N-EPSILON-CBZ-L-LYSIN 7-AMIDO-4-METHYLCUMARIN HYDROCHLORID,  
 7-METHOXYCUMARIN-4-ACETYL-PRO-LEU, CUMARIN 6, CUMARIN 7, CUMARIN 138, CUMARIN 152, CUMARIN 314, CUMARIN 334, CUMARIN 337, CUMARIN 343;

Flavon- und Flavonoidderivate: beispielsweise

3'-BENZYLOXY-5,7-DIHYDROXY-3,4'-DIMETHOXYFLAVON,  
 FLAVON-3-DIPHOSPHAT,  
 3'-BENZYLOXY-5,7-DIHYDROXY-3,4'-DIMETHOXYFLAVON;

Pyrimidinderivate: beispielsweise

3-[(4-CHLORO-6-METHYLPYRIMIDIN-2-YL)AMINO]-2-[3-[(PHENYLTHIO)-METHYL]BENZOYL]ACRYL,

N-(4-CHLOROPHENYL)-N'-[3-[(2,5,6-TRICHLOROPYRIMIDIN-4-YL)AMINO]-PHENYL]HARNSTOFF,

2-BENZOYLAMINO-3-(2'-4-METHYLPYRIMIDYL)-AMINOPROPENOYL HYDRAZID-4-CHLOROBENZALDEHYD,

2-BENZOYLAMINO-3-(2'-(4'-METHYLPYRIMIDYL)-AMINOPROPENOYL HYDRAZID-4-BENZALDEHYDEHYD,

2-BENZOYLAMINO-3-(2'-(4'-METHYLPYRIMIDYL)-AMINOPROPENOYL HYDRAZID-4-METHYLBENZALDEHYD,

2-BENZOYLAMINO-3-(2'-(4'-METHYLPYRIMIDYL)-AMINOPROPENOYL HYDRAZID-4-METHOXYBENZALDEHYD,

2-BENZOYLAMINO-3-(2'-(4'-METHYLPYRIMIDYL)-AMINOPROPENOYL HYDRAZON-4-FLUOROBENZA,

3-((4-METHYLPYRIMIDYL)-2-AMINO)-2-BENZOYLAMINO ACRYLOYL HYDRAZIDDIMETHYLAMINO,

4-[[4-[(4,6-DIMETHYLPYRIMIDIN-2-YL)OXY]PHENYL]AMINO]-4-OXO-(2Z)-BUTENSÄURE,

4-[[4-[(4,6-DIMETHYLPYRIMIDIN-2-YL)THIO]PHENYL]AMINO]-4-OXO-(2Z)-BUTENSÄURE,

(2-AMINO-5-(3-AMINO-4-CHLORO-PHENYL)-PYRIMIDIN-4-YLSULFANYL)-ESSIGSÄURE,

2-HO-BENZOESÄURE (2-(5-ET-HO-ME-PYRIMIDIN-YLSULFANYL)-PH-ETHYLIDEN)-HYDRAZID,

(4-(3-(4-MEO-PHENYL)-THIOUREIDO)-6-METHYL-PYRIMIDIN-2-YLSULFANYL)-ESSIGSÄURE,

4-(2,4-DICHLOROPHENYL)-2-PHENYL-5-(2-PHENYL-1-DIAZENYL)PYRIMIDIN, N-(4-CHLOROPHENYL)-N'-[(1,3-DIBENZYLHEXAHYDROPYRIMIDIN-5-YL)METHYL]HARNSTOFF,

N-(2-CHLOROBENZOYL)-N'-[(1,3-DIBENZYLHEXAHYDROPYRIMIDIN-5-YL)METHYL]HARNSTOFF,



FMOC-2-AMINO-4-[(2-AMINO)PYRIMIDINYL]BUTANSÄURE,  
4-OXO-4-([2-[(5-PHENYLTHIENO[2,3-D]PYRIMIDIN-4-YL)AMINO]-  
ETHYL]AMINO)BUTANSÄURE;

Piperidinderivate: beispielsweise

N,N'-(METHYLENDI-4,1-PHENYLEN)BIS(3-METHYL-1-PIPERIDIN-CARBOX-  
AMID),

N,N'-(METHYLENDI-4,1-PHENYLEN)BIS(4-METHYL-1-PIPERIDIN-CARBOX-AMID),  
N-[[1-(3-CHLORO-2-CYANOPHENYL)-4-PIPERIDYL]CARBONYL]-N'-(2,6-  
DICHLOROPHENYL)HARNSTOFF,

N4-(1-BENZYL-4-PIPERIDYL)-3-(2,6-DICHLOROPHENYL)-5-METHYLISOXAZOL-  
4-CARBOXAMID,

1,4-BIS(2-CARBOXYBENZOYL)PIPERAZIN,

5-(PIPERIDIN-1-CARBONYL)-1H-IMIDAZOL-4-CARBONSÄURE (2-BZ-4-BR-PH)-  
AMID,

FMOC-4-CARBOXYMETHYL-PIPERAZIN,

4-FMOC-PIPERAZIN-1-YLESSIGSÄURE,

2-[[2-(4-METHYLPIPERAZINO)PHENYL]METHYLEN]MALONSÄURE,

1-BOC-PIPERIDIN-4-FMOC-AMINO-4-CARBONSÄURE,

5-[(4-CHLOROBENZOYL)AMINO]-2-(3,5-DIMETHYLPIPERIDINO)-  
BENZOEESÄURE,

4-CHLORO-N-[4-[4-(2-METHOXYPHENYL)PIPERAZINO]BUTYL]BENZAMID,

FMOC-L-ALA[3-(1-N-PIPERAZINYL(4-N-BOC))];

Sarcosinderivate: beispielsweise

CARBOBENZYLOXYSARCOSYL-L-ALANIN,

CARBOBENZYLOXYGLYCYLGLYCYLSARCOSIN;

Oxazol-, Oxadiazol- und Isooxazolderivate: beispielsweise

N1-(3-CHLOROPHENYL)-5-(3-PHENYLISOXAZOL-5-YL)-1H-PYRAZOL-1-  
CARBOXAMID,

N1-[2-[3-(4-CHLOROPHENYL)-1,2,4-OXADIAZOL-5-YL]PHENYL]-3,4-  
DICHLOROBENZAMID,

2-([2-[4-(1,3-OXAZOL-5-YL)ANILINO]-2-OXOETHYL]THIO)ESSIGSÄURE,  
 N-(5-METHYLISOXAZOL-3-YL)-N'-[(5-PHENYL-1,3,4-OXADIAZOL-2-YL)CARBONYL]HARNSTOFF,  
 N'-([[(2-FLUOROBENZOYL)AMINO]CARBONYL]OXY)-N-(5-METHYLISOXAZOL-3-YL)IMINOFORMAMID,  
 N-[3-(2-CHLOROPHENYL)-5-METHYLISOXAZOL-4-YL]-N'-(3,4-DIMETHOXY-PHENETHYL)HARNSTOFF,  
 N4-[2-CHLORO-5-(1-HYDROXYIMINOETHYL)PHENYL]-3-(2-CHLOROPHENYL)-5-METHYLISOXAZOL,  
 2,6-DICHLORO-N'-([[(3-(2,6-DICHLOROPHENYL)-5-METHYLISOXAZOL-4-YL)AMINO]CARBONYL]);

Pyrazol-, Tri- und Tetraazolderivate: beispielsweise

1-(2,5-DICHLORO-4-SULFOPHENYL)-5-PYRAZOLON-3-CARBONSÄURE,  
 CARBOXYPYRAZOLON-2,5-DISULFONSÄURE,  
 N-[4-[(4-CHLOROPHENYL)SULFONYL]-3-METHYL-2-THIENYL]-N'-(3-CYCLOPROPYL-1H-PYRAZOL,  
 N1-(1,3,5-TRIMETHYL-1H-PYRAZOL-4-YL)-2-[(4-CHLOROANILINO)CARBONYL]AMINO]BENZAMID;  
 N-BENZOYL-N'-[3-CYCLOPROPYL-4-[2-(3,4-DICHLOROPHENYL)DIAZ-1-ENYL]-1H-PYRAZOL-5-Y,  
 1,5,1',5'-TETRAPHENYL-1H,1'H-(3,3')BIPYRAZOLYL,  
 2-[[1-(4-METHOXYPHENYL)-3-METHYL-1H-PYRAZOL-5-YL]AMINO]BENZONESÄURE,  
 N1-[2-(1,3-DIPHENYL-1H-4-PYRAZOLYL)-1-(HYDRAZINOCARBONYL)VINYL]-2,4-DICHLOROBENZAMID,  
 N1-[1-[(BENZYLAMINO)CARBONYL]-2-(1,3-DIPHENYL-1H-PYRAZOL-4-YL)VINYL]BENZAMID, 1-(3-CHLOROPHENYL)-5-(4-CHLOROPHENYL)-1H-PYRAZOL-3-CARBONSÄURE,  
 5-(4-CHLOROPHENYL)-1-(2,5-DICHLOROPHENYL)-1H-PYRAZOL-3-CARBONSÄURE,  
 5-(2-CHLOROPHENYL)-1-(2,4-DICHLOROPHENYL)-1H-PYRAZOL-3-CARBONSÄURE,

5-(2-CHLOROPHENYL)-1-(3-CHLOROPHENYL)-1H-PYRAZOL-3-CARBONSÄURE,  
 5-(2-CHLOROPHENYL)-1-(4-CHLOROPHENYL)-1H-PYRAZOL-3-CARBONSÄURE,  
 5-(2-CHLOROPHENYL)-1-(3,4-DICHLOROPHENYL)-1H-PYRAZOL-3-CARBONSÄURE,  
 N,5-BIS(4-CHLOROPHENYL)-1-(2,5-DICHLOROPHENYL)-1H-PYRAZOL-3-CARBOXAMID,  
 1-(4-CHLOROPHENYL)-5-(3,4-DICHLOROPHENYL)-1H-PYRAZOL-3-CARBONSÄURE,  
 1-(4-CHLOROPHENYL)-5-PHENYL-1H-PYRAZOL-3-CARBONSÄURE,  
 1-(2,4-DICHLOROPHENYL)-5-PHENYL-1H-PYRAZOL-3-CARBONSÄURE,  
 1-(4-METHYLPHENYL)-5-PHENYL-1H-PYRAZOL-3-CARBONSÄURE,  
 1-(4-FLUOROPHENYL)-5-PHENYL-1H-PYRAZOL-3-CARBONSÄURE,  
 5-(2-CHLOROPHENYL)-N-(3,4-DIMETHYLPHENYL)-1-PHENYL-1H-PYRAZOL-3-CARBOXAMID,  
 1-(2-CHLOROPHENYL)-5-PHENYL-1-H-PYRAZOL-3-CARBONSÄURE,  
 1-[2-(2,4-DICHLOROPHENOXY)PHENYL]-5-PHENYL-1H-1,2,3-TRIAZOL-4-CARBONSÄURE,  
 1-BENZYL-3-[2-[(1-METHYL-5-CARBOXYTHIOMETHOXY)-1,3,4-TRIAZOLYL]]-2-PYRIDON,  
 O-(2,4-DICHLOROBENZYL)-N-[1-PHENYL-1,2,4-TRIAZOL-3-OXYACETYL]FORMADOXIM,  
 FMOC-L-TRANSPRO(4-TETRAZOYL);

Thiazol- und Benzothiazolderivate: beispielsweise

1,1'-(4-METHYL-1,3-PHENYLEN)BIS(3-(2-BENZOTHIAZOLYL)HARNSTOFF), 4,4'-METHYLENBIS(1-PHENYL-3-(2-THIAZOLYL)HARNSTOFF),  
 4-CHLORO-N'-[([2-(2,3-DICHLOROPHENYL)-1,3-THIAZOL-4-YL]AMINO)CARBONYL)OXY]BENZOL,  
 N-PHENYL-N-(4-CHLOROPHENYL)URIDO-3-(2-ETHOXYCARBONYLPHENYL)-1-AMINO THIAZOL,  
 2-(2,5-DIHYDROXYPHENYLTHIO)BENZOTHIAZOL-5-SULFONSÄURE,  
 3-CARBOXYMETHYL-2-CARBOXYMETHYLSULFANYL-BENZOTHIAZOL-3-IUM, CHLORID,

3-[6-(2-CARBOXYETHYL)[1,3]THIAZOLO[5',4':4,5]BENZO[D][1,3]THIAZOL-2-YL]PROPANSÄURE,  
 2-(2-(4-CHLOROPHENYL)-4-PHENYLTHIAZOL-5-YL)ESSIGSÄURE,  
 N-(2-BENZYL-SULFANYL-BENZOTHAZOL-6-YL)-SUCCINAMIDSÄURE, 2-(2-[[2-(1,3-BENZOTHAZOL-2-YL-SULFANYL)ACETYL]AMINO]-1,3-THIAZOL-4-YL)ESSIGSÄURE;

Triazinderivate: beispielsweise

N1-[4-(BENZOYLAMINO)-1-PHENYL-6-(PHENYLIMINO)-1,6-DIHYDRO-1,3,5-TRIAZIN-2-YL],  
 2-(3,5-DIOXO-2,3,4,5-TETRAHYDRO-(1,2,4)TRIAZIN-6-YLAMINO)-PENTANDISÄURE,  
 O6-(4-CHLOROBENZOYL)-3,5-DIOXO-2-PHENYL-4-PROPYL-2,3,4,5-TETRAHYDRO-1,2,4-TRIAZIN,  
 3-[3,5-DI(TERT-BUTYL)PHENYL]-N-(4-METHOXY-6-METHYL-1,3,5-TRIAZIN-2-YL)-2,2-DIOXO;

Morpholinderivate: beispielsweise

4,4'-METHYLENBIS(N-(2,6-DIMETHYLMORPHOLINOCARBOXAMIDO)ANILIN),  
 1,1'-HEXAMETHYLENBIS(3-(2-MORPHOLINOETHYL)HARNSTOFF),  
 1,3-DIPHENYL-1-(2-MORPHOLINO-1-CYCLOPENTEN-1-YLCARBONYL)HARNSTOFF,  
 N-(2-(4-DIMETHYLAMINO-PHENYL)-1-(MORPHOLIN-4-CARBONYL)-VINYL)-BENZAMID,  
 METHYL 5-[[[(3,5-DICHLOROANILINO)CARBONYL]AMINO]-2-MORPHOLINO-BENZOESÄURE,  
 FMOC-2-CARBOXYMORPHOLIN,  
 N-(2-MORPHOLINO-ETHYL)-4-OXO-4-[(2,3,6,7-TETRAHYDRO-(1H,5H)-BENZO[1J]CHINOLIZIN];

Chromenderivate: beispielsweise

2-[[2-OXO-2-[(4-OXO-2-PHENYL-4H-CHROMEN-3-YL)AMINO]ETHYL]THIO)ESSIGSÄURE,

N1-(4-OXO-2-PHENYL-4H-CHROMEN-3-YL)-2-(ETHYLSULFONYL)ESSIGSÄUREAMID,  
2-OXO-2-[(4-OXO-2-PHENYL-4H-CHROMEN-3-YL)AMINO]ESSIGSÄURE;

Pyrrol- und Di-, Tri-, und Tetrapyrrolderivate und deren metallorganischen Verbindungen, d.h. Porphyrine und Protoporphyrine: beispielsweise

3-[1-CYANO-3-(2-PHENYLHYDRAZONO)PROP-1-ENYL]-1-PHENYL-5-(1H-PYRROL-1-YL),

N'-([[(2,6-DICHLOROBENZOYL)AMINO]CARBONYL]OXY)-N-[2,5-DICHLORO-4-(1H-PYRROL-1-YL),

N-[4-(2,4-DICHLOROBENZOYL-2-PYRROLYL]-N'-PHENYL HARNSTOFF,

O-(2,4-DICHLOROBENZYL)-N-[4-(2,4-DICHLOROBENZOYL)PYRROL-2-CARBONYL]FORMAMIDOXIM,

5-(4-METHYLPHENYL)-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLIZIN-6,7-DICARBONSÄURE, 5-PHENYL-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLIZIN-6,7-DICARBONSÄURE,

5-(3-CHLOROPHENYL)-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLIZIN-6,7-DICARBONSÄURE, 5-

(4-CHLOROPHENYL)-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLIZIN-6,7-DICARBONSÄURE, 5-

(4-FLUOROPHENYL)-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLIZIN-6,7-DICARBONSÄURE, 5-(4-

METHOXYPHENYL)-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLIZIN-6,7-DICARBONSÄURE,

3-PHENYL-PYRROLO(2,1,5-CD)INDOLIZIN-1,2-DICARBONSÄURE,

1-(2-BENZO[1,3]DIOXOL-5-YL-ET)-2-(2-CARBOXY-ET)-OXO-PYRROLIDIN-CARBONSÄURE,

FMOC-4-AMINO-1-BOC-PYRROLIDIN-2-CARBONSÄURE,

1-[(9H-FLUOREN-9-YLMETHOXY)CARBONYL]PYRROLIDIN-2-CARBONSÄURE,

1-(TERT-BUTOXYCARBONYLAMINOETHYL)-2-METHYL-5-PHENYLPYRROLE-3-CARBONSÄURE,

2-N'-FMOC-AMINOMETHYLPYRROLIDIN-N-ESSIGSÄURE,

3-N'-FMOCAMINOPYRROLIDIN-N-ESSIGSÄURE,

(2S, 4RS)-4-FMOC-AMINO-1-BOC-PYRROLIDIN-2-CARBONSÄURE, BILIRUBIN, HÄMATIN;

Tri-, Tetra-, Pentasubstituierte Ethan- bzw. Propansäurederivate: beispielsweise

N-(2-HYDROXYETHYL)ETHYLENDIAMINTRIESSIGSÄURE,

N-(2-HYDROXYETHYL)ETHYLENDIAMIN-N,N',N'-TRIESSIGSÄURE,  
 ETHYLENBIS(OXYETHYLENNITRIL)TETRAESSIGSÄURE,  
 1,6-DIAMINOHEXAN-N,N,N',N'-TETRAESSIGSÄURE,  
 N-(2-HYDROXYETHYL)ETHYLENDIAMINTRIESSIGSÄURE,  
 ETHYLENDIAMINTETRAESSIGSÄURE,  
 2-OXO-1,1,3,3-CYCLOHEXANETETRAPROPIONSÄURE,  
 N,N,N',N'-1,4-PHENYLENDIAMINTETRAESSIGSÄURE,  
 ETHYLEN GLYCOL BIS(BETA-AMINOETHYLETHER)-N,N,N',N'-  
 TETRAESSIGSÄURE,  
 ETHYLENGLYCOL-BIS(BETA-AMINOETHYLETHER)-N,N,N',N'-TETRAESSIG-  
 SÄURE,  
 DIETHYLENTRIAMINPENTAESSIGSÄURE;

Stilbenderivate: beispielsweise

2,3,5,4'-TETRAHYDROXYSTILBEN-2-O-BETA-D-GLUCOSID,  
 4,4' DIHYDRAZINO STILBEN 2-2' DISULFONSÄURE,  
 4-ACETAMIDO-4'-ISOTHIOCYANATOSTILBEN-2,2'-DISULFONSÄURE;

Mit Halogenatomen (Cl, Br oder I) 2-5-fach substituierten aromatischen

Verbindungen: beispielsweise 1-(4-BENZOYLPHENYL)-3-(2,4-

DICHLOROPHENYL)HARNSTOFF,

N,N'-(4-(ALPHA-CYANO-2,4-DICHLOROSTYRYL)-1,2-PHENYLEN)-  
 BIESSIGSÄUREAMID,

1-(2-BENZOYL-4-CHLOROPHENYL)-3-(2,5-DICHLOROPHENYL)HARNSTOFF,

1-(4-BENZOYLPHENYL)-3-(2,5-DICHLOROPHENYL)HARNSTOFF, 3',4'-

DICHLOROPHTHALANILINSÄURE, 1-(2-BENZOYL-4-CHLOROPHENYL)-3-(2,6-

DICHLOROPHENYL)HARNSTOFF, 1-(2-BENZOYL-4-CHLOROPHENYL)-3-(2,3-

DICHLOROPHENYL)HARNSTOFF, 1-(2-CARBOXYPHENYL)-3-(2,3-

DICHLOROPHENYL)HARNSTOFF, 1-(2-CARBOXYPHENYL)-3-(3,4-

DICHLOROPHENYL)HARNSTOFF, 2-[(2-CARBOXY-4,6-

DICHLOROPHENYL)THIO]-3,5-DICHLOROBENZOESÄURE, 4-[2-(2,4-

DICHLOROPHENOXY)ANILINO]-4-OXOBUT-2-ENOIC ACID, 4-[2-(2,4-

DICHLOROPHENOXY)ANILINO]-4-OXOBUTANSÄURE, N-BENZOYL-N'-[2-(2,4-

DICHLOROPHENOXY)PHENYL]THIOHARNSTOFF, 3-[(3,5-DICHLOROANILINO)CARBONYL]PYRAZIN-2-CARBONSÄURE, N1-(4-FLUOROPHENYL)-2-[(3,4-DICHLOROANILINO)CARBOTHIOYL]AMINO]BENZAMID, N-[2-(2,4-DICHLOROPHENOXY)PHENYL]-N'-(2,6-DIFLUOROBENZOYL)HARNSTOFF, N-(2-CHLORO-6-FLUOROBENZOYL)-N'-[2-(2,4-DICHLOROPHENOXY)PHENYL]HARNSTOFF, N1-[2-[5-(3,4-DICHLOROPHENYL)-1,3,4-OXADIAZOL-2-YL]PHENYL]-3-METHYLBENZAMID, ETHYL 2-[(5-CHLORO-3-PYRIDYL)OXY]-5-[(3,4-DICHLOROANILINO)CARBONYL]AMINO]BENZOEESÄURE, N-[2-(2,4-DICHLOROPHENOXY)BENZOYL]-N'-(2,4-DIFLUOROPHENYL)HARNSTOFF, N-[2-(2,4-DICHLOROPHENOXY)BENZOYL]-N'-(3,5-DICHLOROPHENYL)HARNSTOFF, 3-[(2,5-DICHLOROANILINO)CARBOTHIOYL]AMINO]PROPANSÄURE, N1-(4-[(3,4-DICHLOROANILINO)CARBOTHIOYL]AMINO]PHENYL)-2-HYDROXYBENZAMID, N1-(4-[(2,3-DICHLOROANILINO)CARBOTHIOYL]AMINO]PHENYL)-2-HYDROXYBENZAMID, N1-(3-[(3,4-DICHLOROANILINO)CARBOTHIOYL]AMINO]PHENYL)-2-HYDROXYBENZAMID, 1-(1-(3,4-DICHLOROBENZYL))-3-(2-METHOXYCARBONYLPHENYL)UREIDO-2-PYRIDON, 1-(1-(3,4-DICHLOROBENZYL))-3-(3-ISOPROPOXYPHENYL)UREIDO-2-PYRIDON, BIS-(4-METHYLPHENYLAMINO)MALONAMID-2-(2,4-DICHLOROBENZYL OXIM)-METHYLEN, 4-(3-(3-CHLOROPHENYL)UREIDO)BENZOEESÄURE (3,4-DICHLOROBENZYLIDEN)HYDRAZID, 3-(N-(3,4-DICHLOROPHENYL)CARBAMOYL)-5-NORBORNEN-2-CARBONSÄURE, 2-CARBOXYMETHYLTHIO-2',4'-DICHLORO-2-PHENYLESSIGSÄUREANILID, O-(2,4-DICHLOROBENZYL)-N-[1-PHENYL-1,2,4-TRIAZOL-3-OXYACETYL]FORMADOXIM, 3,3-DICHLORO-2-(4-CHLORO-BENZOYLAMINO)-ACRYLLSÄURE, 2-[[2-(3,5-DICHLOROANILINO)-2-OXOETHYL]THIO]NICOTINSÄURE, 1-[[2-(3-DICHLOROANILINO)CARBOTHIOYL]AMINO]ETHYLPHOSPHONSÄURE, 2-[[2-(2,4-DICHLORO-5-ISOPROPOXYANILINO)-2-OXOETHYL]SULFANYL]ESSIGSÄURE, 2-[[2-[5-(BENZYLOXY)-2,4-DICHLOROANILINO]-2-OXOETHYL]SULFANYL]ESSIGSÄURE, 2-[[2-[2,4-

DICHLORO-5-(2-PROPYNYLOXY)ANILINO]-2-  
 OXOETHYL]SULFANYL)ESSIGSÄURE, 2,4-DICHLORO-N-[3-[(2,4-  
 DICHLOROBENZOYL)AMINO]-3-OXOPROPANOYL]BENZOLCARBOXAMID,  
 Fmoc-(R)-3-AMINO-4-(3,4-DICHLORO-PHENYL)-BUTTERSÄURE, Fmoc-2,4-  
 DICHLORO-L-PHENYLALANIN, 1-(2-BENZOYL-4-CHLOROPHENYL)-3-(2,4,5-  
 TRICHLOROPHENYL)HARNSTOFF, 3-(3-(2,4,5-  
 TRICHLOROPHENYL)UREIDO)BENZUESÄURE, N1-(4-FLUOROPHENYL)-2-  
 (BENZOYLAMINO)-3,5-DIBROMOBENZAMID, 2,3,5-TRIIODOBENZUESÄURE,  
 IOPHENOXINSÄURE;

Farbstoffe aus der Klasse der Azofarbstoffe: beispielsweise P-  
 PHENYLAZOMALEANILIC ACID, 2-(2-PYRIDYLAZO)CHROMOTROPSÄURE, 2,2'-  
 AZOXYDIBENZUESÄURE, 4-(1,8-DIHYDROXY-3,6-DISULFO-2-NAPHTHYLAZO)-  
 SALICYLSÄURE, 3-(2-(2,5-DICHLOROPHENYLAZO)-5-(DIETHYLAMINO)-  
 PHENYL CARBAMOYL)-PROPIONSÄURE, 1-(4-(METHYLTHIO)PHENYL)-3-(4-  
 (PHENYLAZO)PHENYL)HARNSTOFF, 2-HO-5-(4'-HO-BIPHENYL-4-YLAZO)-  
 BENZUESÄURE, PYRIDYL-2-AZOCHROMOTROPSÄURE, SULFONAZO III,  
 BRILLIANT CROCEIN MOO (= ACID RED 73), TROPAEOLIN (=ACID ORANGE 6),  
 CHICAGOBLAU 6B, BORDEAUX R, ERIOCHROMSCHWARZ, ACID RED 151,  
 DISPERSE GELB 7, PONCEAU SS, DIMETHYLAMINO-1-NAPHTHYLAZO-4-  
 METHOXYBENZOLSULFONSÄURE, SUDAN II SÄURE ROT 88, MORDANT  
 BRAUN 1, TRYPANBLAU (=DIREKT BLAU 14), EVANS BLAU, SÄURE ORANGE 8,  
 SUDAN IV, MORDANT BRAUN 33, DIREKT GELB 50, HABA (= 2-(4'-  
 HYDROXYBENZOLAZO)-BENZUESÄURE), CONGO ROT, 8-HYDROXY-7-(4-  
 SULFOLNAPHTHYLAZA)-5-CHINOLINSÄURE, SULFANILAZOCHROMOTROP,  
 NAPHTHOLSCHWARZ, NITROROT, XYLIDINE PONCEAU, ORANGE G,  
 MORDANT GELB 10, BENZOPURPURIN 4B, CROCEIN ORANGE G,  
 METANILGELB, DIREKT ROT 81;

Farbstoffe aus der Klasse der Anthrachinone: beispielsweise ALIZARIN  
 COMPLEXON  
 (=N-(3,4-DIHYDROXY-2-ANTHRACHINONYLMETHYLIMINODIESSIGSÄURE),  
 ALIZARIN, REMAZOL BRILLIANT BLAU R, ALIZARIN GELB GG, ALIZARIN ROT S,



ALIZARIN BLUE BLACK B, NUCLEAR FAST RED;

Farbstoffe aus der Klasse der Phtaleine und Sulfophtaleine: beispielsweise BROMKRESOLGRÜN, TETRAIODOPHENOLPHTHALEIN, TETRABROMOPHENOLSULFONPHTHALEIN, BROMCRESOLLIA, THYMOLBLAU, BROMTHYMOLBLAU, KRESOLROT, JODPHENOLBLAU (=TETRAIODOPHENOLSULFONPHTHALEIN), BROMCHLORPHENOLBLAU, TETRABROMPHENOLBLAU, BROMPYROGALLOROT, COOMASSIE BRILLIANTBLAU R250, CHLORPHENOL RED XYLENOLBLAU, SÄURE VIOLET 17;

Di-, Tri-, Tetra-, Penta- und Hexapeptide, die durch Z (= Benzyloxycarbonyl), BOC (N-tert.-Butoxycarbonyl), FMOC (N-9-Fluorenylmethoxycarbonyl), Ac (= Acetyl) bzw. CBZ (=Carbobenzyloxy) substituiert sein können: beispielsweise Z-TYR-TYR-OH, Z-VAL-ALA-OH, Z-ILE-ALA-OH, AC-ALA-ALA-ALA-ALA-OH, Z-VAL-PHE-OH, Z-MET-PHE-OH, DL-LEUCYL-GLYCYL-DL-PHENYLALANIN, Z-PRO-D-LEU-OH, CARBOBENZYLOXY-L-VALYLGLYCYLGLYCIN, Z-LEU-GLY-GLY-OH, Z-ALA-GLY-GLY-OH, Z-ALA-TRP-OH, CARBOBENZYLOXY-L-METHIONYL-L-TRYPTOPHAN, CARBOBENZYLOXY-L-PHENYLALANYL-L-TRYPTOPHANAMID, CARBOBENZYLOXY-L-ISOLEUCYL-L-PHENYLALANINAMID, Z-PHE-MET-OH, Z-VAL-MET-OH, Z-LEU-MET-OH, CARBOBENZYLOXY-L-NORVALYL-L-LEUCIN, H-GLY-LEU-GLY-LEU-OH, Z-ILE-ILE-OH, Z-PHE-ILE-OH, Z-NVA-NVA-OH, N-ALPHA-Z-L-ARGININ HYDROBROMID, N-FORMYL-MET-LEU-PHE, FMOC-ASN-OH, H-PHE-ARG-OH, ARG-ILE, H-PHE-TYR-OH, Z-PHE-TYR, Z-GLU-TYR-OH, TYR-LEU, H-GLU(TYR)-OH, Z-LEU-ALA-OH, Z-TYR-ALA-OH, Z-PHE-ALA-OH, Z-GLY-ALA-OH, Z-GLY-GLY-ALA-OH, H-TYR-PHE-OH, PHE-PHE-PHE, Z-GLU-PHE-OH, Z-GLY-PHE-OH, H-GLU-GLY-PHE-OH, Z-LEU-GLY-OH, H-PHE-ASP-OH, H-ARG-ASP-OH, Z-GLY-ASP-OH, TYR-GLU, H-ARG-GLU-OH, H-GLU-ASP-OH, GLU-GLU, H-GLU-GLU-GLU-OH, Z-ALA-PRO-OH, Z-PHE-PRO-OH, Z-PHE-GLY-OH, H-PHE-GLY-GLY-OH, TYR-GLY-GLY, Z-GLY-GLY-GLY-OH, Z-THR-PHE-OH, Z-TYR-THR-OH, Z-ORN(Z)-OH, Z-HIS-PHE-OH, H-PRO-VAL-ASP-OH, PYR-ASN-GLY-OH, Z-TRP-ALA-OH, H-LEU-TRP-LEU-OH, H-MET-TRP-OH, H-GLU-TRP-OH, H-ARG-

TRP-OH, H-LYS-TRP-OH, AC-PHE-TRP-OH, H-TRP-TRP-OH, H-TRP-SER-OH, TRP-PHE, H-TRP-TYR-OH, H-TRP-LEU-OH, H-TRP-GLU-OH, H-ALA-PHE-GLY-OH, H-GLY-GLY-MET-OH, H-GLY-GLY-GLU-OH, ARG-LYS, H-LYS-GLU-OH, H-LYS-TYR-GLU-OH, H-LYS-GLU-GLY-OH, H-LYS-LYS-LYS-OH, Z-LEU-LEU-OH, Z-ALA-LEU-OH, Z-TYR-LEU-OH, Z-PHE-LEU-OH, Z-GLY-GLY-LEU-OH, H-DL-ALA-DL-LEU-GLY-OH, H-MET-PHE-GLY-OH, H-GLU-TYR-GLU-OH, H-MET-ARG-PHE-OH, H-PHE-ILE-OH, H-LEU-TRP-MET-OH, N-FORMYL-MET-PHE-MET, L-GLN-L-GLN-L-GLN, Z-ARG-OH HCL, H-ARG-ARG-OH ACOH, H-ALA-ARG-OH, Z-GLY-HIS-OH, N-ACETYL-5-BENZYLOXY-DL-TRYPTOPHAN, Z-GLY-TRP-OH, H-TRP-ILE-OH, LEU-ARG, Z-GLY-TYR-OH, CARBOBENZYLOXY-BETA-ALANYL-L-ALANIN, Z-GLY-GLY-SER-OH, MET-LEU-PHE, Z-GLY-GLY-PHE-OH, CARBOBENZYLOXY-BETA-ALANYL-L-PHENYLALANIN, Z-GLY-GLY-NLE-OH, H-ARG-ASP-OH, Z-ALA-GLU-OH, Z-GLY-GLY-PRO-OH, Z-ILE-GLY-GLY-OH, Z-BETA-ALA-GLY-GLY-OH, H-GLU-LYS-OH, Z-GLY-GLY-MET-OH, Z-GLY-GLY-ILE-OH, N-CBZ-BETA-ALA-BETA-ALA, N-ACETYL-MET-LEU-PHE, GLU-VAL-PHE, S-DECYLGLUTATHION, S-PROPYLGLUTATHION, S-BUTYLGLUTATHION, S-HEXYLGLUTATHION, S-OCTYLGLUTATHION, S-(P-CHLOROPHENACYL)GLUTATHION, S-(P-AZIDOPHENYLACYL)-GLUTATHION, Z-PRO-LEU-GLY-OH, Z-PRO-LEU-GLY-NH<sub>2</sub>, N-FORMYL-NLE-LEU-PHE, GLY-PHE-ARG, BOC-PHE-PHE-GLY-OH, H-ASP-GLY-OH, H-TRP-TYR-PHE-OH, H-GAMMA-GLU-TRP-OH, GLUTATHIONSULFONSAURE, H-ASP-GLN-OH, H-ARG-GLY-ASP-OH, H-LYS-LYS-OH 2 HCL, ARG-SER-ARG, Z-ALA-PRO-TYR-OH, AC-PHE-TYR-OH, H-TYR-TYR-OH, H-ASP-PHE-OH, N-CARBOBENZOXYGLYCYL-DL-PHENYLALANIN, H-GLU-TYR-OH, S-ETHYLGLUTATHION, H-ALA-ALA-ALA-ALA-OH, H-ARG-LYS-OH, Z-VAL-LEU-OH, H-ARG-ARG-OH, N-FORMYL-NLE-LEU-PHE-OH, H-TYR-GLY-GLY-PHE-OH, ALA-GLY-SER-GLU, VAL-GLY-SER-GLU, H-ARG-GLY-ASP-ALA-OH, H-ARG-GLY-ASP-CYS-OH, H-ARG-GLY-ASP-SER-OH, ARG-GLY-GLU-SER, H-ARG-GLY-ASP-VAL-OH, H-GLY-ARG-GLY-ASP-OH, H-LYS-GLY-ASP-SER-OH, AC-ASP-GLU-OH, H-GLY-GLY-TYR-ARG-OH, AC-SER-ASP-LYS-PRO-OH, Z-GLY-GLY-GLY-GLY-GLY-OH, H-ALA-GLY-GLY-GLY-GLY-OH, H-LYS-TYR-LYS-OH, H-D-TYR-TRP-GLY-OH, BOC-ALA-GLY-GLY-OH, GLU-ALA-GLU, LYS-TYR-LYS, SER-ASP-GLY-ARG, AC-TYR-VAL-GLY, BZ-GLY-ALA-PRO, Z-GLY-PRO-LEU, Z-GLY-PRO-LEU GLY, Z-TYR-GLU-OH, H-ALA-ALA-TYR-

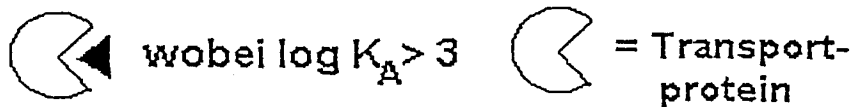
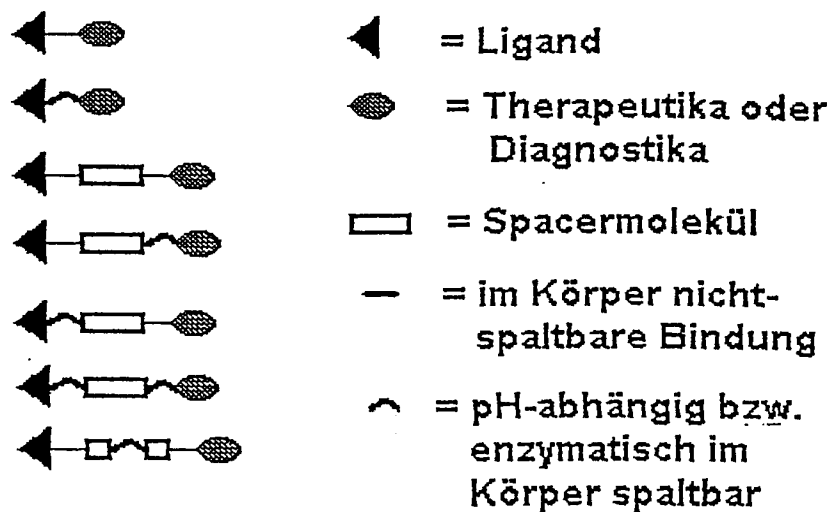
ALA-ALA-OH, SUC-ALA-ALA-ALA-4M-BETANA [?], H-ARG-TRP-OH SALZ, H-ARG-TYR-OH SALZ, H-ASP-ARG-BETA-NA, H-LYS-PHE-TYR-OH, Z-PRO-LEU-GLY-NHOH, H-GLY-GLY-ARG-ALA-OH, H-GLY-GLY-GLU-ALA-OH, H-GLY-GLY-GLY-GLY-GLY-OH, GLY-GLY-GLY-GLY-GLY-GLY, H-ILE-ARG-OH, H-LYS-THR-TYR-OH, H-LYS-TYR-SER-OH, H-MET-ARG-OH, PHE-GLY-GLY-PHE, H-PHE-TRP-OH, H-TYR-LYS-OH, H-TYR-TRP-OH, VAL-ALA-ALA-PHE, CARBOBENZYLOXYALANYLMETHIONIN, CARBOBENZYLOXYGLYCYLGLYCYLSARCOSIN, CARBOBENZYLOXYISOLEUCYLMETHIONIN, CARBOBENZYLOXYGLYCYLLEUCYLGLYCIN BENZYL ESTER, CARBOBENZYLOXYTRYPTOPHAN BETA-NAPHTHYLAMID, N-BENZYLGLYCYLGLYCYLPHENYLALANIN, CARBOBENZYLOXYNORVALYLTRYPTOPHANAMID, CARBOBENZYLOXYPHENYLALANYLGLYCYLGLYCIN METHYL ESTER, GLU-ALA-GLU-ASN, GLY-ARG-GLY-ASP, GLY-PRO-GLY-GLY, H-MET-GLY-MET-MET-OH, N-ACETYL-BETA-ASP-GLU, N-FORMYL-ALA-GLY-SER-GLU, SUC-ALA-ALA-VAL-OH, BOC-ALA-GLY-GLY-GLY-OH, ORN ORN-ORN, PHE-GLY-PHE-GLY, PRO-THR-PRO-SER, VAL-GLY-ASP-GLU, VAL-THR-LYS-GLY, AC-MET-ALA-SER-OH, AC-PRO-LEU-GLY-OH, BOC-PHE-GLY-OH, Z-TYR-LEU-NH<sub>2</sub>, H-VAL-VAL-GLY-OH, AC-D-PHE-TYR-OH, Z-HIS-TYR-OH, CARBOBENZYLOXY-L-TRYPTOPHYL-L-PHENYLALANINAMID, CARBOBENZYLOXY-L-TYROSYL-L-ALANINAMID, CARBOBENZYLOXY-L-SERYL-L-PHENYLALANIN, CARBOBENZYLOXY-L-PHENYLALANYLGLYCYLGLYCINAMID, CARBOBENZYLOXYGLYCYLGLYCYL-L-THREONIN, H-GLY-GLY-GLY-GLY-ALA-OH, Z-DL-GLU-OH, Z-HIS-GLY-OH, CARBOBENZYLOXY-L-HISTIDYLGLYCYLGLYCIN, CARBOBENZYLOXY-L-TYROSYL-L-THREONINAMID, Z-TRP-GLY-OH, Z-TYR-VAL-OH, CARBOBENZYLOXY-L-HISTIDYL-L-TYROSINAMID, CARBOBENZYLOXY-S-BENZYL-L-CYSTEINYL-L-LEUCINAMID, N,N'-BIS(CARBOBENZYLOXY)-L-LYSYLGLYCINAMID, CARBOBENZYLOXY-L-TRYPTOPHYL-L-LEUCINAMID, Z-TYR-PHE-OH, CARBOBENZYLOXY-L-ISOLEUCYL-L-TYROSINAMID, Z-TRP-PHE-OH, CARBOBENZYLOXY-L-TRYPTOPHYLGLYCYLGLYCIN METHYL ESTER, CARBOBENZYLOXY-L-SERYL-L-TYROSIN, CARBOBENZYLOXY-L-TYROSYLGLYCIN, Z-GLY-D-TRP-OH, H-TYR-

TYR-OH, BOC-D-GLN(XAN)-OH, H-ASP-ASP-ASP-OH, H-ASP-ASP-ASP-ASP-OH, H-ASP-ALA-SER-VAL-OH, H-MET-LEU-PHE-OH ACOH, H-D-TYR-GLU-GLY-OH, H-D-TYR-PHE-GLY-OH ACOH, H-TYR-THR-OH, H-D-TYR-TRP-GLY-OH ACOH, Z-ALA-TYR(BZL)-OH, Z-GLY-HIS-OH, Z-PHE-GLY-GLY-OH, GLYCYLGLYCYLGLYCYLGLYCYLALANIN, TRH-GLY, VAL-THR-CYS-GLY, H-ARG-GLU-OH, H-GLY-GLY-GLY-GLY-GLY-GLY-OH, H-TRP-PHE-OH, H-TYR-GLU-OH, H-ARG-TYR-OH, BOC-GLY-ASP-OH, BOC-PHE-GLY-GLY-OH, FMOC-ALA-ALA-OH, FMOC-ALA-GLY-OH, FMOC-ALA-PRO-OH, FMOC-GLY-GLY-GLY-OH, FMOC-GLY-PHE-OH, FMOC-GLY-PRO-OH, FMOC-GLY-VAL-OH, FOR-VAL-PHE-GLY-OH, H-LEU-LEU-GLY-OH, H-LYS-ARG-OH, H-MET-GLY-GLY-OH, H-MET-HIS-OH, H-PHE-ARG-OH HBR, H-PRO-VAL-GLY-OH, H-TRP-ASP-OH, H-TYR-GLY-GLY-OH, H-TYR-ILE-OH, H-TYR-LEU-OH, Z-ALA-ARG-OH, Z-ALA-ASP-OH, Z-GLU-LEU-OH, Z-GLU-VAL-OH, Z-GLY-GLU-OH, Z-GLY-GLY-TRP-OH, Z-GLY-GLY-TYR-OH, Z-HIS-ALA-OH, Z-HIS-TRP-OH, Z-ILE-SER-OH, Z-DL-LEU-DL-ALA-OH, Z-LEU-D-ALA-OH, Z-LEU-BETA-ALA-OH, Z-LEU-PHE-OH, Z-LEU-PRO-OH, Z-LEU-SER-OH, Z-PHE-PHE-OH, Z-PHE-TRP-OH, Z-PHE-VAL-OH, Z-PRO-BETA-ALA-OH, Z-SER-GLY-OH, Z-TRP-LEU-OH, Z-VAL-VAL-OH, AC-LYS(AC)-D-ALA-D-ALA-OH, AC-LYS(AC)-D-ALA-D-LYS-OH, AC-LYS(AC)-D-GLU-D-ALA-OH, H-D-GLU-D-GLU-OH, H-D-PHE-D-PHE-OH, H-D-VAL-D-VAL-D-VAL-D-VAL-OH, AC-HIS-GLY-HIS-OH, AC-HIS-PRO-PHE-OH, AC-HIS-SER-PHE-OH, AC-TYR-TYR-OH, BOC-GAMMA-GLU-LYS-OH, BOC-GLY-GLY-GLY-LYS-OH, BOC-PHE-GLY-GLY-GLY-OH, FMOC-ILE-PRO-OH, FMOC-NLE-NLE-OH, FMOC-PRO-PRO-OH, FMOC-VAL-PRO-OH, FOR-MET-LEU-GLU-OH, GLUTARYL-GLY-PHE-4M-BETA-NA, GLUTARYL-PHE-BETA-NA, H-ALA-ALA-ALA-ALA-D-GLU-OH, H-ALA-ALA-ALA-ALA-GLU-OH, H-ALA-ALA-ALA-TYR-ALA-OH, H-ALA-ALA-PRO-ALA-ALA-OH, H-ALA-ALA-TYR-ALA-OH, H-ARG-GLN-OH, H-ARG-GLY-GLY-OH, H-ARG-ILE-OH, H-ARG-PHE-ALA-OH, H-ARG-SER-ARG-OH, H-ASN-GLU-OH, H-ASP-ALA-HIS-LYS-OH, H-ASP-ALA-SER-GLY-GLU-OH, H-ASP-ASN-GLN-OH, H-ASP-TRP-OH, H-CIT-PHE-OH, H-D-ARG-PHE-OH, H-D-GLU-GLU-OH, H-D-PHE-SER(BZL)-PHE-OH, H-GAMMA-GLU-GAMMA-GLU-GLN-OH, H-GAMMA-GLU-GAMMA-GLU-GLU-OH, H-GAMMA-GLU-GAMMA-GLU-LYS-OH, H-GLN-TRP-GLU-OH, H-GLU-GLU-ASP-OH, H-GLU-GLU-BETA-NA, H-GLU-GLU-LEU-OH, H-GLU-HIS-GLY-OH, H-GLU-PHE-TYR-OH, H-GLU-PRO-GLU-THR-OH, H-GLU-SER-LEU-PHE-OH, H-

GLY-GLY-ARG-ANILIDE, H-GLY-GLY-GLY-BETA-ALA-OH, H-GLY-GLY-LYS-ALA-ALA-OH, H-GLY-GLY-TYR-ALA-OH, H-GLY-LEU-BETA-ALA-OH, H-GLY-LEU-DELTA-AMINOVALERIC ACID, H-GLY-LEU-LEU-GLY-OH, H-GLY-LYS-GLY-OH, H-GLY-LYS-HIS-OH, H-HIS-TRP-LYS-OH, H-ILE-ARG-PRO-OH, H-ILE-GLN-OH, H-LEU-LEU-VAL-PHE-OH, H-LEU-PHE-LEU-OH, H-LYS-ALA-PHE-GLY-OH, H-LYS-ARG-OH, H-LYS-GLY-GLU-OH, H-LYS-GLY-GLY-LYS-OH, H-LYS-GLY-LYS-OH, H-LYS-LEU-LYS-OH, H-LYS-PHE-LYS-OH, H-LYS-PRO-ARG-OH, H-LYS-PRO-ASN-OH, H-LYS-SER-LYS-OH, H-LYS-TYR-THR-OH, H-MET-ASP-GLY-OH, H-MET-GLN-OH, H-MET-LEU-GLY-OH, H-MET-SER-GLY-OH, H-MET-TRP-GLY-OH, H-MET-TYR-LYS-OH, H-ORN-ORN-ORN-OH, H-PHE-ARG-ARG-OH, H-PHE-GLN-GLY-PRO-OH, H-PHE-TRP-NH<sub>2</sub>, H-PRO-GLU-THR-OH, H-PRO-HIS-GLU-OH, H-PRO-LEU-GLY-GLY-OH, H-PRO-PHE-LYS-OH, H-SER-GLU-GLY-OH, H-SER-TYR-LYS-OH, H-THR-TYR-LYS-OH, H-THR-TYR-SER-LYS-OH, H-TRP-ARG-OH, H-TRP-GLU-TYR-OH, H-TRP-GLY-GLY-TYR-OH, H-TRP-MET-OH, H-TRP-PRO-TYR-OH, H-TYR-ARG-PRO-NH<sub>2</sub>, H-TYR-ARG-THR-NH<sub>2</sub>, H-TYR-GLN-OH, H-TYR-GLU-TRP-OH, H-TYR-LYS-TRP-OH, H-TYR-TYR-LEU-NH<sub>2</sub>, H-TYR-TYR-LEU-OH, H-VAL-ARG-OH, L-BETA-PHENYLLACTYL-GLN-TYR-OH, L-BETA-PHENYLLACTYL-GLY-TYR-OH, L-BETA-PHENYLLACTYL-PHE-TYR-OH, Z-ALA-ALA-LYS-OH, Z-ALA-PRO-GLY-OH, Z-ALA-PRO-LEU-OH, Z-ASP-MET-OH, Z-D-ALA-PHE-OH, Z-D-GLU-TYR-OH, Z-DL-LEU-GLY-OH, Z-GLU-MET-OH, Z-GLY-ALA-ALA-OH, Z-GLY-GLN-OH, Z-GLY-GLY-GLY-GLY-GLY-GLY-OH, Z-GLY-GLY-HIS-OH, Z-GLY-ILE-ALA-OH, Z-GLY-LEU-ALA-OH, Z-GLY-LEU-GLY-OH, Z-GLY-PHE-ALA-OH, Z-GLY-PRO-ALA-OH, Z-GLY-PRO-GLY-GLY-OME, Z-HIS-MET-OH, Z-ILE-HIS-OH, Z-LYS(Z)-ALA-OH, Z-LYS(Z)-GLY-OH, Z-LYS-LEU-OH, Z-PHE-ASP-OH, Z-PHE-GLU-OH, Z-PHE-LEU-ALA-OH, Z-TRP-MET-OH, Z-TRP-VAL-OH, Z-TYR-ILE-OH, Z-VAL-GLY-PHE-OH, Z-VAL-TRP-OH, GLY-GLY-L-PHE-L-MET, L-TRP-TRP, L-TRP-TYR, Z-TYR-GLY-GLY-OH, H-MET-ASP-PHE-NH<sub>2</sub>, Z-GLY-ARG-OH, Z-ILE-GLU-OH, Z-LEU-D-PHE-OH, Z-PYR-HIS-OH, Z-LEU-GLU-OH, L-ARG-PHE-ALA, L-ARG-ARG, L-ASP-L-ARG, L-ALA-ALA-ALA-L-PRO-L-ALA-ALA, L-ALA-LEU-ALA-GLY, L-ARG-PRO-PRO, N-ACETYL-D-TRP-D-TRP, N-BENZOYL-L-ARG-PHE-ALA, CBZ-DL-PHE-GLY-GLY HYDRAZIDE, CBZ-L-ARG-PHE, CBZ-L-ALPHA-ASP-GLU, CBZ-GLY-GLY-L-ARG, CBZ-L-GLU-TRP, CBZ-D-ALA-L-ALA, CBZ-L-ALA-D-LEU, CBZ-D-LEU-L-ALA, CBZ-L-LEU-D-LEU, CBZ-L-VAL-D-LEU, CBZ-D-VAL-D-LEU, CBZ-L-

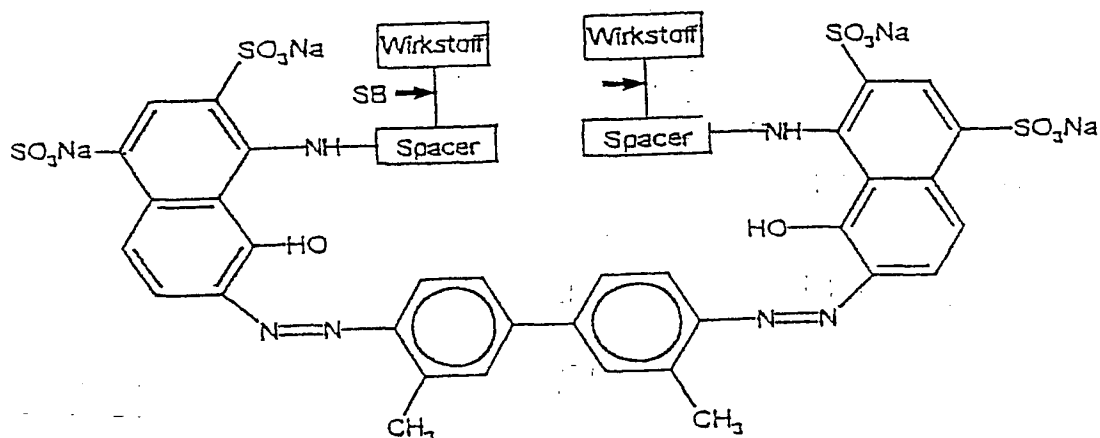
VAL-D-PHE, GLY-ALA-ALA-D-ALA-L-ALA, ALPHA-L-GLU-L-TRP-L-GLU, GAMMA-L-GLU-GAMMA-L-GLU-L-ALA, L-LYS-L-TRP OH, L-LEU-TRP-MET, L-LEU-TRP-LEU, L-LYS-TYR-LYS, L-PHE-L-ARG, L-PRO-PHE-ARG, L-PHE-D-PHE, L-SER-GLY-ALA-GLY-ALA-GLY, L-TYR-L-MET, L-TRP-GLY-GLY-TYR, D-TRP-D-TRP, L-TYR-TYR, H-THR-ARG-OH, FMOC-PHE-GLY-OH, FMOC-D-CIS-HYP-OH, FMOC-D-ALLO-THR-OH, FMOC-ALLO-THR-OH, FMOC-D-ASP-OH, PYR-TRP-GLY-NH<sub>2</sub>, H-PHE-PRO-ARG-OH, BOC-GLY-GLY-GLY-GLY-OH, Z-PHE-GLY-OH, FMOC-ALA-ALA-PRO-OH, BOC-GLY-PRO-GLY-OH.

Somit umfassen erfindungsgemäße Ligandenverbindungen mindestens eine therapeutisch und/oder diagnostisch wirksame Substanz und eine Trägermolekül-affine Substanz wie beispielsweise einen Protein-affinen Liganden, wobei zwischen beiden Spacermolekül vorhanden sein kann. Daher weisen erfindungsgemäße Ligandenverbindungen die folgenden allgemeinen Strukturen auf:

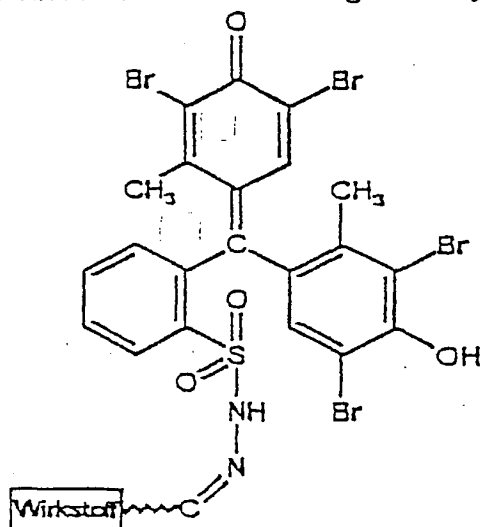


Am Beispiel des Evans Blau und des Bromkresols, die beide eine hohe Affinität zu Albumin besitzen, ist der Aufbau des erfindungsgemäßen Ligandensystems schematisch dargestellt:

SB = Sollbruchstelle, säurelabil oder enzymatisch spaltbar



allgemeiner Aufbau eines Protein-affinen Ligandensystems mit Evans Blau



allgemeiner Aufbau eines Protein-affinen Ligandensystems mit Bromkresolgrün

Durch die Bereitstellung der erfindungsgemäßen Ligandenverbindung können überraschenderweise Trägermolekül-affine Substanzen, wie beispielsweise die vorstehend genannten Liganden von Transportproteinen, die mit diesen in der Blutbahn eine starke nicht-kovalente Wechselwirkung eingehen, therapeutisch und/oder diagnostisch genutzt werden, indem therapeutisch und/oder diagnostisch wirksame Substanzen an solche Trägermolekül-affinen Substanzen kovalent gebunden werden. Da solche Ligandensysteme über den Trägermolekül-affinen,

beispielsweise Protein-affinen Liganden an das Trägermolekül, z.B. ein Transportprotein, binden, werden die an den Liganden gebundenen Therapeutika bzw. Diagnostika auf diesem Wege zu ihrem Zielort oder ihre Zielzellen bzw. zu einem pathogenen Gewebe wie beispielsweise einem Gewebe, das maligne entartete Zellen aufweist, transportiert. Erfindungsgemäß gewährleistet eine säurelabile bzw. enzymatisch spaltbare Bindung zwischen dem Wirkstoff und dem protein-affinen Liganden bzw. Spacer, daß der Wirkstoff am Wirkort intra- oder extrazellulär freigesetzt wird.

Die erfindungsgemäße Ligandenverbindung stellt daher ein neues überlegenes Prodrug-Konzept bereit, da die erfindungsgemäße Ligandenverbindung über die Trägermolekül-affine Substanz, welche eine starke physikalische Wechselwirkung mit dem Trägermolekül, beispielsweise einem Serumprotein wie Albumin eingeht, an den Wirkort transportiert und dort angereichert wird. Die erfindungsgemäße Ligandenverbindung weist außerdem eine hervorragende Löslichkeit im Wirkortmedium auf. Des weiteren hat die erfindungsgemäße Ligandenverbindung den Vorteil, daß zur Herstellung des Konjugats mit dem Trägermolekül letzteres nicht kovalent modifiziert wird, da die Wechselwirkung der Trägermolekül-affinen Substanz mit dem Trägermolekül physikalischer Natur ist. Bei der Herstellung solcher Konjugate entfallen somit zahlreiche sonst notwendige Arbeitsschritte, was eine erhebliche Zeit- und Materialersparnis und somit eine erhebliche Kostenreduktion mit sich bringt. Dies gilt auch deshalb, da die Ligandenverbindung nicht *ex vivo* mit dem Trägermolekül gekoppelt werden muß, sondern die Konjunktion am Wirkort stattfinden kann.

Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft daher ein Addukt bzw. ein Konjugat bzw. einen Komplex eines Trägermoleküls und der wie vorstehend definierten Ligandenverbindung.

Bevorzugte Trägermoleküle im erfindungsgemäßen Addukt sind wie oben definiert.

Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines wie oben definierten Addukts, umfassend die Schritte:



- (i) Herstellen der vorstehend definierten Ligandenverbindung und
- (ii) Inkontaktbringen der Ligandenverbindung mit dem Trägermolekül.

Vorzugsweise umfaßt das Inkontaktbringen den Schritt der oralen Applikation der Ligandenverbindung und/oder den Schritt des Injizierens der Ligandenverbindung in einen Organismus, mehr bevorzugt in die Blutbahn. Diese Vorgehensweise ermöglicht es, wie vorstehend ausgeführt, daß das Trägermolekül, beispielsweise Albumin, nicht isoliert werden muß und darüberhinaus eine weitere Material- und Zeitersparnis zu erreichen, da ein Syntheseschritt außerhalb des Organismus vermieden wird.

Im Anschluß an die Synthese der therapeutisch und/oder diagnostisch wirksamen Substanz wird eine injizierbare Arzneimittelzubereitung, enthaltend die therapeutisch oder diagnostisch wirksamen Substanz, in einer geeigneten Trägerflüssigkeit hergestellt. Die therapeutisch und/oder diagnostisch wirksame Substanz liegt in der Regel als Festsubstanz oder als Lösung vor, wobei übliche Träger und/oder pharmazeutische Hilfsstoffe, wie etwa Polysorbate, Glucose, Lactose, Mannose, Mannit, Citronensäure, Tromethamol, Triethanolamin oder Aminoessigsäure beigelegt sein können. Die injizierbare Arzneimittelzubereitung muß so hergestellt werden, daß die therapeutisch oder diagnostisch wirksame Substanz durch das Lösen in der injizierbaren Trägerflüssigkeit nicht deaktiviert, abgespalten oder hydrolysiert wird. Weiterhin muß gewährleistet werden, daß die säurelabile Bindung in der pharmakologisch aktiven Substanz, die beispielsweise eine Ester-, Acetal-, Ketal-, Imin-, Hydrazon, Carboxylhydrazon- oder Sulfonylhydrazon-bindung ist, nicht hydrolysiert wird. In der Regel liegt der pH-Wert im Bereich von pH 5,0 bis 9,0, vorzugsweise von pH 6,0 bis pH 8,0.

Die verwendeten Trägerflüssigkeiten sind annähernd isotonische Puffer, z.B. Phosphat-, Acetat- oder Citratpuffer, wie beispielsweise 0,004 M Natriumphosphat, 0,15 M NaCl - pH 6,0-7,0 oder 0,01 M Natriumacetat, 0,15 M NaCl - pH 5,0-6,5. Die verwendete Trägerflüssigkeit kann auch eine isotonische Natriumchloridlösung sein. Die Puffer können übliche Träger und/oder Hilfsstoffe enthalten, um eine Isotonie zu

gewährleisten, wie etwa Polysorbate, Glucose, Lactose, Mannose, Mannitol, Citronensäure, Tromethamol, Triethanolamin oder Aminoessigsäure.

Die Löslichkeit der therapeutisch oder diagnostisch wirksamen Substanz in der injizierbaren Trägerflüssigkeit kann durch pharmazeutische Lösungsmittel, wie beispielsweise Ethanol, Isopropanol, 1,2-Propylenglykol, Glycerol, Macrogole, Polyethylenglykole bzw. Polyethylenoxide oder durch Lösungsvermittler, z.B. Tween, Cremophor oder Polyvinylpyrrolidon, verbessert werden. Zu diesem Zweck wird die therapeutisch oder diagnostisch wirksame Substanz entweder in dem pharmazeutischen Lösungsmittel bzw. Lösungsvermittler gelöst und anschließend mit einem Salzpuffer verdünnt oder eine Trägerflüssigkeit, enthaltend den Salzpuffer und mindestens ein pharmazeutisches Lösungsmittel bzw. Lösungsvermittler, wird zum Lösen der pharmakologisch aktiven Substanz direkt verwendet. Die Konzentration der pharmazeutischen Lösungsmittel bzw. Lösungsvermittler überschreiten dabei nicht die Mengen, die vom Arzneimittelgesetz vorgeschrieben sind.

Der Lösevorgang der therapeutisch oder diagnostisch wirksamen Substanz in der Trägerflüssigkeit ist im allgemeinen nach wenigen Minuten abgeschlossen, so daß eine injizierbare Arzneimittelzubereitung für einen Patienten am Krankenbett zur Verfügung gestellt werden kann.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform umfaßt das erfindungsgemäße Verfahren den weiteren Schritt des Bereitstellens des Trägermoleküls, und das Inkontaktbringen der Ligandenverbindung mit dem Trägermolekül erfolgt *ex vivo*. Auf diesem Wege kann, falls notwendig, die Selektivität der Ligandenverbindung für ein Trägermolekül, beispielsweise einem Transportprotein wie Albumin oder einem Transportprotein, das in geringen Mengen im Blut vorkommt, wie beispielsweise Transcortin, verbessert werden.

Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft ein Arzneimittel, enthaltend eine wie oben definierte Ligandenverbindung und/oder ein wie oben definiertes Addukt, und gegebenenfalls mindestens einen pharmazeutisch

verträglichen Träger und/oder einen Hilfsstoff und/oder ein Verdünnungsmittel. Das erfindungsgemäße Arzneimittel kann bevorzugt zur Behandlung von Krebskrankheiten, Autoimmunerkrankungen, akuten oder chronisch-entzündlichen Erkrankungen, die durch Viren oder Mikroorganismen, wie beispielsweise Bakterien, und/oder Pilze verursacht werden, verwendet werden.

Noch eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft einen diagnostischen Kit, enthaltend eine wie oben definierte Ligandenverbindung und/oder eine wie oben definiertes Addukt. Der erfindungsgemäße diagnostische Kit kann bevorzugt zum Nachweis der wie vorstehend definierten Erkrankungen und/oder zum Nachweis von Trägermolekülen und/oder deren Verteilung im Körper verwendet werden.

Die vorstehend beschriebenen therapeutischen und/oder diagnostischen Ligandensysteme stellen Formulierungen von Therapeutika und/oder Diagnostika dar, die aufgrund ihrer Affinität zu bestimmten Trägermolekülen das pharmakokinetische Profil der Therapeutika bzw. Diagnostika entscheidend verändern und verbessern. Nachdem die Ligandenverbindung in eine Körperflüssigkeit gelangt oder auch außerhalb des Körpers mit dem betreffenden Trägermolekül, beispielsweise einem Transportprotein wie Albumin, zusammengebracht wird, bindet sie aufgrund physikalischer Wechselwirkungen an das Trägermolekül, um so als Transportform vorzuliegen, so daß das in der Ligandenverbindung enthaltene Therapeutikum und/oder Diagnostikum zum Zielort transportiert wird und/oder in einer dosierten Form freigesetzt wird.

Die folgenden Beispiele erläutern die vorliegende Erfindung näher.

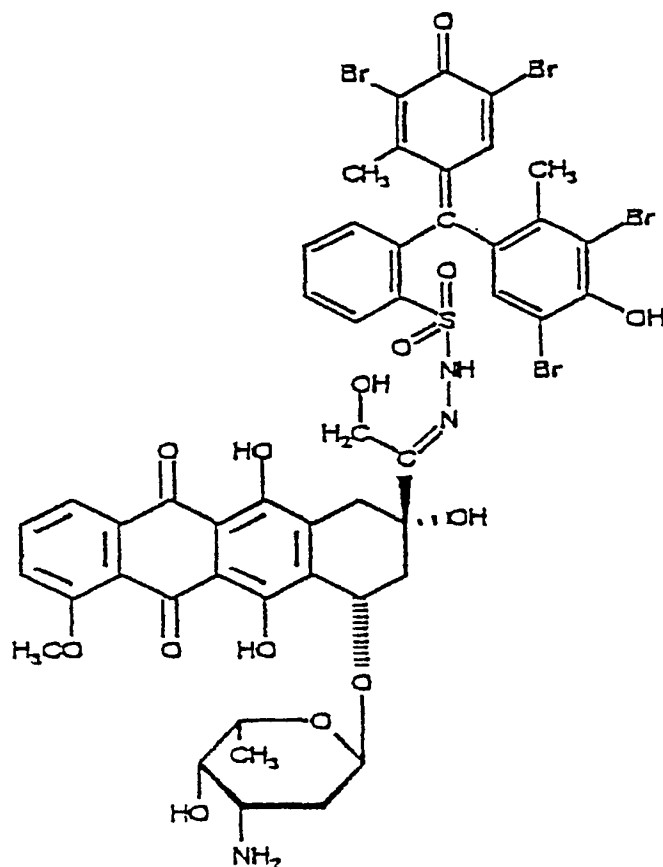
## BEISPIELE

Alle Verbindungen wurden durch  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR charakterisiert. Für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60, 0,06 mm-0,1 mm verwendet.

*Herstellung der erfindungsgemäßen Trägermolekül-affinen*

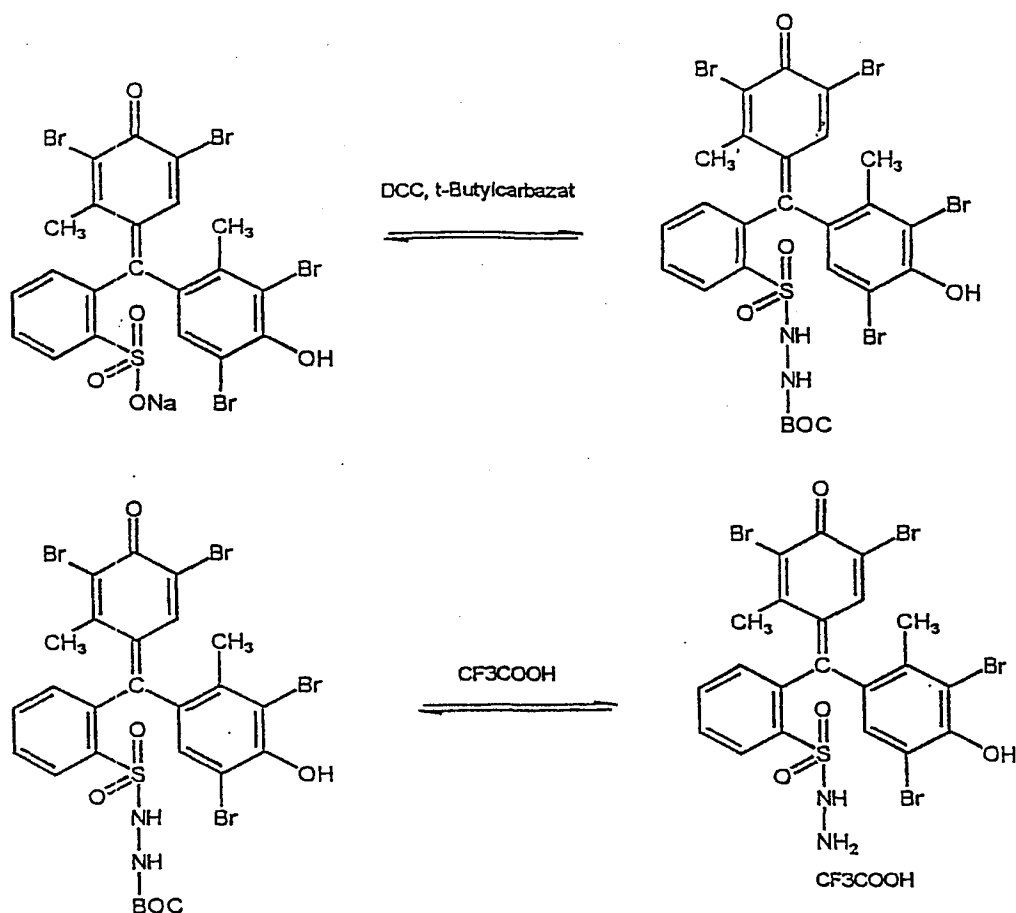
*Ligandenverbindung BK-DOX1*

Bromkresolgrünsulfonsäurehydrazid wurde mit dem Zytostatikum Doxorubicin zu dem entsprechenden Sulfonsäurehydrazon-Derivat umgesetzt (nachstehend mit BK-DOX1 abgekürzt):



Bromkresolgrünsulfonsäurehydrazid wurde dabei in zwei Schritten - wie nachstehend aufgeführt - hergestellt:

1. Umsetzung von Bromkresolgrünsulfonsäure-Natriumsalz mit N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid und einem zehnfachen Überschuß an tert.-Butylcarbazat in absolutem Tetrahydrofuran (THF). Das Produkt wurde über Kieselgel isoliert. THF:Hexan = 3:2.
2. Spaltung der BOC-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure und Fällung des Hydrazids mit Ether.



#### Synthese von Bromkresolgrünsulfonsäurehydrazid:

4,32 g (6 mmol) Bromkresolgrünsulfonsäure-Natriumsalz und 7,93 g (60 mmol) tert.-Butylcarbazat werden in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und mit 1,36 g (6,6 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), gelöst in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran, versetzt. Die Reaktionsmischung wird 16 h lang bei Raumtemperatur gerührt, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der ölige Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel; Tetrahydrofuran:Hexan= 3:2). Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 300 mg Bromkresolgrünsulfonsäure-tert.-butylcarbazatester; R<sub>f</sub>-Wert (Tetrahydrofuran : Hexan = 3:2) = 0.35.

200 mg Bromkresolgrünsulfonsäure-tert.-butylcarbazatester werden in 1,0 ml Trifluoressigsäure gelöst und 1 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Trifluoressigsäure wird im Vakuum entfernt und der Ansatz mit 10 ml trockenem

Ether behandelt, so daß man nach dem Abfiltrieren des Feststoffs und Waschen mit n-Hexan 180 mg Bromkresolgrünsulfonsäurehydrazid Trifluoracetatsalz erhält.

*Synthese von BK-DOX-1:*

30 mg (0,05 mmol) Doxorubicin und 123 mg (0,15 mmol) Bromkresolgrünsulfonsäurehydrazid Trifluoracetatsalz und 10 µl Trifluoressigsäure werden in 10 ml Ethanol absolut gelöst und 24 Stunden im Dunkeln bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird auf ~5 ml im Vakuum eingengt, und das Produkt mit 50 ml wasserfreiem Ethylacetat zur Trübung gebracht und danach bei +5 °C 16 h lang kaltgestellt. Der Niederschlag wird durch Zentrifugation erhalten. Danach wird zweimal mit 6 ml Ethylacetat gewaschen und nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 45 mg des Produkts.  $R_f = 0,16$  (reversed phase, 50% CH<sub>3</sub>CN / 50% K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> pH 7,0, + 2 g/l Heptansulfonsäure)

***Bindungsverhalten mit Humanserumalbumin***

Bromkresolgrün bzw. Bromkresolgrünsulfonsäure weisen Bindungskonstanten für Humanserumalbumin (HSA) von  $\log K_A \gg 10^7$  auf und können selbst nach Inkubationszeiten von nur wenigen Sekunden mit HSA (molares Verhältnis 1:1 bei physiologischen Konzentrationen) über eine Ausschlußchromatographie, beispielsweise mit Sephadex<sup>®</sup> G-25, nicht isoliert werden, sondern eluieren im Gegensatz zu freiem Doxorubicin zusammen mit HSA.

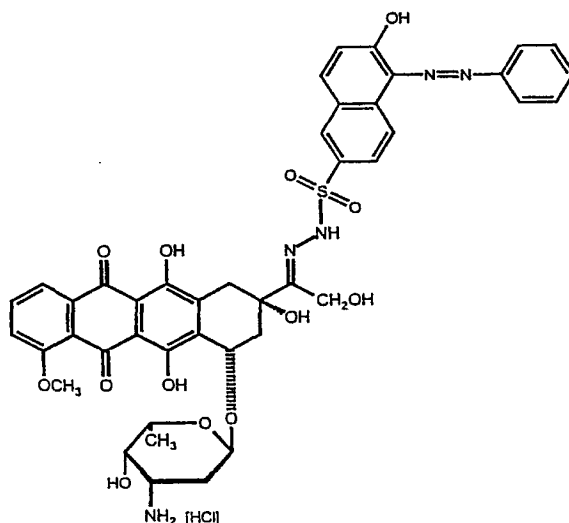
Des weiteren weisen Bromkresolgrün bzw. Bromkresolgrünsulfonsäure keine hohe Affinität zu anderen Plasmaproteinen auf: Wird Bromkresolgrünsulfonsäure mit Transferrin inkubiert, läßt sich Bromkresolgrünsulfonsäure durch Ausschlußchromatographie mit Sephadex<sup>®</sup> G-25 fast vollständig zurückgewinnen.

Das Sulfonsäurehydrazon-Derivat BK-DOX1 zeigt bei den oben beschriebenen Inkubationsversuchen ein ähnliches Verhalten wie Bromkresolgrün bzw. Bromkresolgrünsulfonsäure.

Somit zeigt die erfindungsgemäße Trägermolekül-affine Ligandenverbindung BK-DOX1 eine sehr hohe Bindungskonstante für das Transportprotein Humanserumalbumin, die überraschenderweise mehrere Zehnerpotenzen größer als diejenige von freiem Doxorubicin ist. Daher ist BK-DOX1 nach Inkontaktbringen mit HSA oder nach Injektion in die Blutbahn fest an dieses Blutprotein gebunden. Da weiterhin BK-DOX1 eine Sulfonylhydrazonbindung als säurelabile Bindung zwischen der Trägermolekül-affinen Substanz und dem Zytostatikum aufweist, kann im sauren Milieu des Tumorgewebes oder in den sauren intrazellulären Kompartimenten der Tumorzelle Doxorubicin als Wirkstoff freigesetzt werden, um dort seine therapeutische Wirksamkeit zu entfalten.

***Herstellung von Doxorubicinderivaten mit Albumin-bindenden Liganden (Crocein Orange, Stearinsäurehydrazid)***

**Herstellung des Doxorubicinderivats mit Crocein Orange-Sulfonsäurehydrazid (DOXO-CROC)**



***Herstellung von Crocein Orange G-Säurechlorid***

10 g (28,5 mmol) Crocein Orange G (Natriumsalz) und 20 g (96,0 mmol) Phosphorpentachlorid werden als festes Pulver 45 min lang unter Rückfluß bei

150°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung in 150 ml trockenem Diethylether aufgenommen, filtriert und mit 250 ml trockenem n-Hexan gefällt. Der Ansatz wird bei -20°C 12 h lang gelagert. Anschließend wird der Niederschlag abfiltriert und viermal mit jeweils 60 ml n-Hexan gewaschen. Nach dem Trocknen des Niederschlags im Hochvakuum erhält man 3,2 g als orangenes Pulver.  $R_f=0,48$  (Tetrahydrofuran)

#### *Herstellung von Crocein Orange Säurehydrazid*

3,65 g (10,5 mmol) Crocein Orange-Säurechlorid werden in 10 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst. Unter Rühren werden 2,09 g (15,8 mmol) tert.-Butylcarbazat, gelöst in 15 ml trockenem Tetrahydrofuran, zugegeben. Anschließend werden bei Raumtemperatur 1,46 ml Triethylamin, gelöst in 5 ml trockenem Tetrahydrofuran, zugegeben und 16 h lang gerührt. Der Ansatz wird filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der ölige Rückstand wird in 50 ml Ethylacetat aufgenommen und einmal mit 100 ml 0,01 N HCl und zweimal mit jeweils 75 ml H<sub>2</sub>O extrahiert. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel; Ethylacetat:n-Hexan = 1: 2). Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 2,45 g Croceinorange-Säure-tert.-butylcarbazat als rotes Öl;  $R_f = 0,5$  (Ethylacetat:n-Hexan = 1:2).

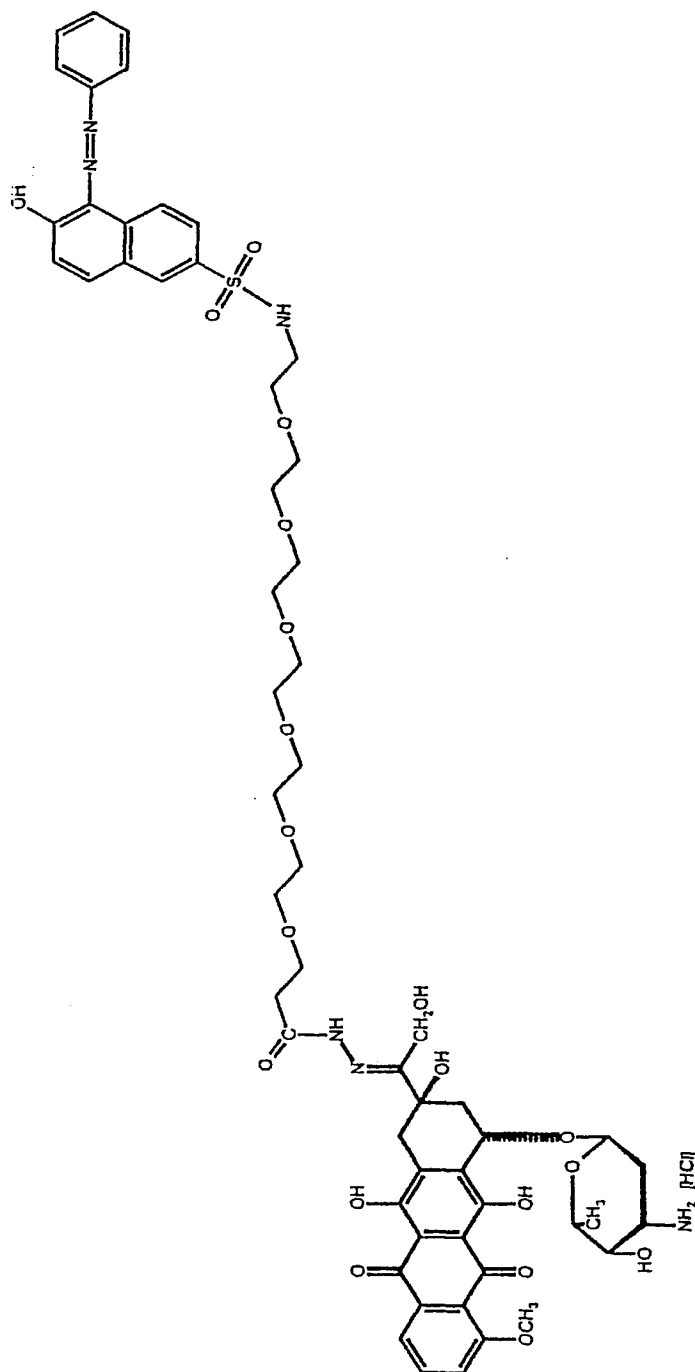
2,0 g Crocein Orange-Säure-tert.-butylcarbazat werden in 4,0 ml Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur gelöst, und der Ansatz 30 min gerührt. Die Trifluoressigsäure wird im Hochvakuum entfernt, so daß man 1,9 g Croceinorangesäurehydrazid (Trifluoracetatsalz) erhält;  $R_f = 0,25$  (Ethylacetat:n-Hexan =1:2).

200 mg (0,35 mmol) Doxorubicin, 790 mg (1,73 mmol) Croceinorangesäurehydrazid (Trifluoracetatsalz) und 60 µl Trifluoressigsäure werden in 40 ml Methanol absolut gelöst und über Nacht im Dunkeln bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Ansatz filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum bis auf etwa 30 ml entfernt und das Produkt mit 80 ml Acetonitril (HPLC-grade) zur Fällung gebracht. Der Ansatz wird 12 h lang bei -20°C gelagert. Danach wird der Niederschlag abzentrifugiert und solange mit Acetonitril gewaschen bis der Überstand farblos ist. Zum Schluß wird einmal mit



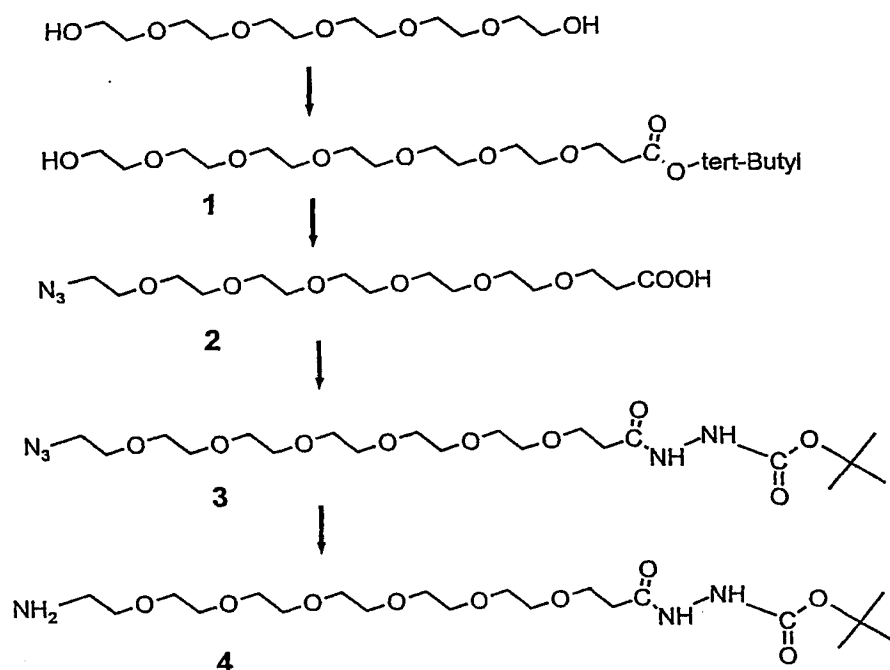
10 ml Diethylether gewaschen und nach dem Trocknen im Hochvakuum werden 250 mg des Produkts erhalten.  $R_f = 0,14$  (reversed phase, 50%  $\text{CH}_3\text{CN}$  / 50%  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ , pH 7,0 + 2 g/l Heptansulfonsäure)

Herstellung des Doxorubicinhydrazonderivats mit Crocein Orange und Hexaethylenglykol als Spacer (DOXO-CROC-HEXA)



# Synthese des Amino-hexaethylenglykol-*t*-butylcarbazat-Spacers (4)

Syntheseroute:



## *Synthese der 1. Stufe (1)*

51,05g (175,4 mmol) Hexaethylenglykol werden in 90 ml absoluten THF gelöst und mit 211 mg (1,8 mmol) Kalium-*tert*-butylat versetzt. Unter Rühren werden bei Raumtemperatur innerhalb von 30 min 9,2 ml Acrylsäure-*tert*-butylester, gelöst in 15 ml trockenem THF, tropfenweise zugegeben. Der Ansatz wird 16 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird unter Rühren mit 2 ml 1 N HCl neutralisiert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, und der ölige Rückstand wird in 50 ml gesättigter NaCl-Lösung aufgenommen und dreimal mit 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der ölige Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel; Ethylacetat:Methanol = 4:1). Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 20,25 g als leichtgelbliches Öl.  $R_f =$

0,63 ( Ethylacetat: Methanol = 4:1)

#### *Synthese der 2. Stufe (2)*

20,25 g (49,4 mmol) **1** werden in 60 ml absoluten THF gelöst. Unter Rühren werden bei Raumtemperatur zu dieser Lösung 5,73 ml (74,1 mmol) Methansulfonylchlorid und anschließend 10,3 ml Triethylamin (74,1 mmol) zugegeben. Der Ansatz wird 16 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 26,98 g als leichtbräunliches Öl, das in 90 ml trockenem Acetonitril gelöst und mit 7,19 g (110,6 mmol) Natriumazid versetzt wird. Die Reaktionsmischung wird 36 h lang unter Rückfluß gerührt. Die Reaktionsmischung wird filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 23,06 g als leichtbräunliches Öl, das in 30 ml Dichlormethan gelöst wird. Unter Rühren werden bei Raumtemperatur innerhalb von 10 min 32,5 ml Trifluoressigsäure tropfenweise zugegeben. Der Ansatz wird 2 h lang gerührt. Das Lösungsmittel und die Trifluoressigsäure werden am Hochvakuum abgezogen. Der ölige Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel; Ethylacetat:Methanol = 6:1 + 0,5% Essigsäure). Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 16,1 g als Öl. Rf= 0,2 (Ethylacetat:Methanol = 6:1 + 0,5% Essigsäure)

#### *Synthese der 3. Stufe (3)*

14,03 g ( 37,21 mmol ) **2** und 5,41 g tert.-Butylcarbazat werden in 420 ml Dichlormethan reinst gelöst und anschließend werden innerhalb von 2 min 6,34 ml Diisopropylcarbodiimid tropfenweise zugegeben. Der Ansatz wird 4 h lang gerührt. Die Reaktionsmischung wird filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der ölige Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel; Ethylacetat:Methanol = 12:1). Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 10,2 g als Öl. Rf= 0,23 (Ethylacetat : Methanol = 8:1)

#### *Synthese der 4. Stufe (4)*

10,2 g (20,7 mmol) **3** werden in 100 ml absoluten Methanol gelöst und 1,4 g 10%iges Palladium auf Aktivkohle unter Stickstoff portionsweise zugegeben. Anschließend werden 5,4 g (82,9 mmol) Ammoniumformiat, gelöst in 60 ml absolutem Methanol,

zugegeben und 12 h lang bei 50°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Cellite filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der ölige Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel; Methanol + 1% Triethylamin).

Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 8,53 g als Öl.  
Rf = 0,22 (Methanol + 1% Triethylamin)

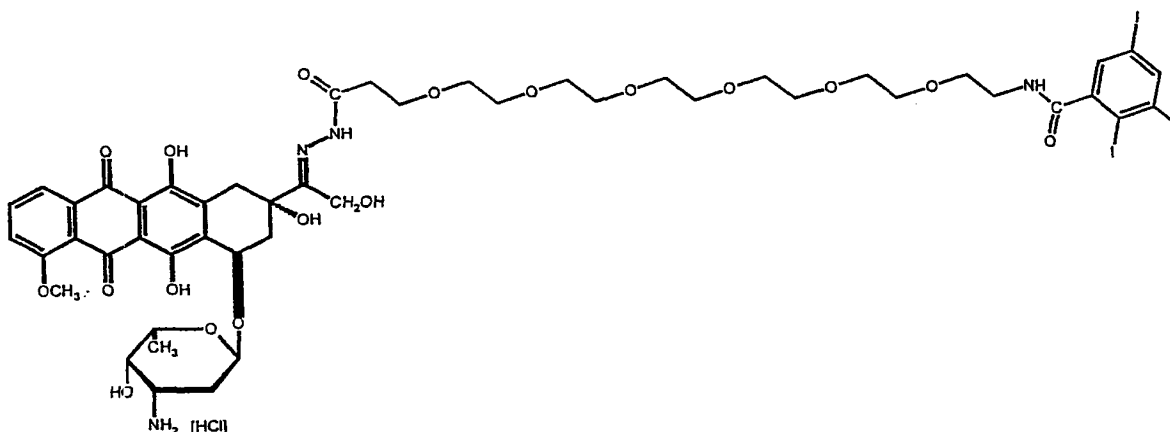
*Synthese des Hexaethylenglykolhydrazid-Derivats mit Crocein Orange (5):*

120 mg (0,24 mmol) 4 und 84 mg (0,24 mmol) Crocein-Orange-Säurechlorid werden in 2 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und anschließend mit 68 µl Triethylamin versetzt. Der Ansatz wird weitere 2,5 h gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach dem Trocknen im Vakuum erhält man 200 mg als leichtgelbliches Öl, das mit 400 µl Trifluoressigsäure versetzt und 10 min lang gerührt wird. Die Trifluoressigsäure wird im Vakuum entfernt und der ölige Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel; Ethylacetat:Methanol = 2:1). Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 137 mg des Produkts (Trifluoracetatsalz) als leichtgelbliches Öl; Rf = 0,3 (Ethylacetat/Methanol = 2:1)

*Synthese von DOXO-CROC-HEXA:*

25 mg (0,04 mmol) Doxorubicin und 104,5 mg (0,15 mmol) Croceinorangehexaethylenglykolhydrazid (Trifluoracetatsalz) (5) werden in 5 ml Methanol absolut gelöst und 24 Stunden lang im Dunkeln bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Produkt mit 75 ml Ethylacetat (HPLC-grade) zur Fällung gebracht und 10 Minuten bei +4°C zentrifugiert. Danach wird zwei mal mit 10 ml Ethylacetat gewaschen. Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 35 mg des Produkts. Rf = 0,11 (reversed phase, 50% CH<sub>3</sub>CN / 50% K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, pH 7,0, + 2 g/l Heptansulfonsäure)

Herstellung des Doxorubicinhydrazonderivats mit 2,3,5-Triiodobenzoessäure und Hexaethylenglykol als Spacer (DOXO-TIB-HEXA)



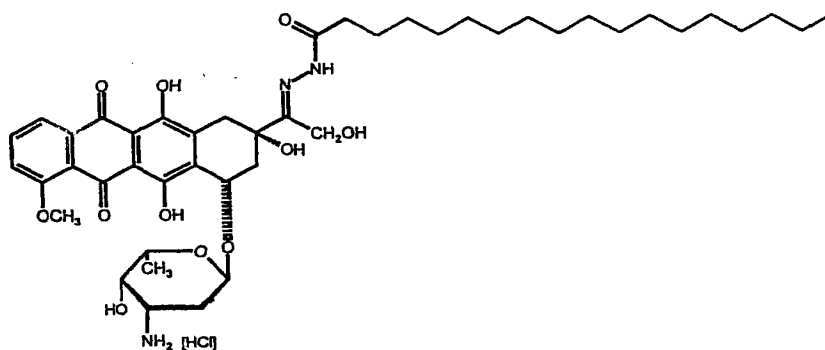
*Synthese des Hexaethylenglykolhydrazid-Derivats mit 2,3,5-Trijodobenzoessäure (6):* 124 mg (0,26 mmol) **4**, 132,8 mg (0,26 mmol) 2,3,5-Trijodobenzoessäure und eine Spatelspitze Dimethylaminopyridin werden in 3,0 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst. Der Ansatz wird auf 0°C gekühlt und mit 40 µl Diisopropylcarbodiimid versetzt. Die Reaktionsmischung wird unter Lichtschutz weitere 12 h gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der ölige Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel; Tetrahydrofuran:Hexan= 8:1). Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 195 mg des Produkts (Hexaethylenglykol-tert.butylcarbazatderivat von 2,3,5-Trijodobenzoessäure) als leichtgelbliches Öl;  $R_f = 0,46$  (Tetrahydrofuran:Hexan=8:1). 160 mg des Hexaethylenglykol-tert.butylcarbazatderivats von 2,3,5-Trijodobenzoessäure werden in 500 µl Trifluoressigsäure gelöst und 30 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Trifluoressigsäure wird im Vakuum entfernt, so daß man 150 mg Hexaethylenglykolhydrazid-Derivat mit 2,3,5-Trijodobenzoessäure als Öl erhält, das direkt weiter verwendet wurde.

*Synthese von DOXO-TIB-HEXA:*

30 mg (0,06 mmol) Doxorubicin und 150 mg (0,15 mmol) Trijodobenzoessäurehexaethylenglykolhydrazid (Trifluoracetatsalz) werden in 6 ml

Methanol absolut gelöst und 24 Stunden im Dunkeln bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Produkt mit 60 ml Ethylacetat (HPLC-grade) zur Fällung gebracht und 10 Minuten bei +4°C zentrifugiert. Danach wird zweimal mit 6 ml Ethylacetat gewaschen und nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 42 mg des Produkts.  $R_f = 0,06$  (reversed phase, 50%  $\text{CH}_3\text{CN}$  / 50%  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  pH 7,0, + 2 g/l Heptansulfonsäure)

#### Herstellung des Doxorubicinhydrazonderivats mit Stearinsäurehydrazid (DOXO-SSH)



#### Herstellung von Stearinsäurehydrazid

*Stearinsäure-tert.-butylcarbazat*: 6,06 g (20 mmol) Stearinsäurechlorid werden in 10 ml trockenem THF gelöst. Bei Raumtemperatur werden unter Rühren innerhalb von 10 min 2,77 ml (20 mmol) Triethylamin und 2,91 g (22 mmol) tert.-Butylcarbazat, gelöst im 10 ml THF, tropfenweise zugegeben und der Ansatz wird 30 min lang gerührt. Die Reaktionsmischung wird filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der ölige Rückstand wird in 50 ml Ethylacetat aufgenommen und zweimal mit 70 ml  $\text{H}_2\text{O}$  extrahiert. Die organische Phase wird über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der ölige Rückstand wird in 50 ml Ethanol in der Wärme gelöst und 12 h bei +4°C gelagert. Der weiße Niederschlag wird filtriert und zweimal mit jeweils 30 ml Ethanol gewaschen. Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 3,6 g Stearinsäure-tert.butylcarbazat;  $R_f = 0,9$  (Ethylacetat/n-Hexan 2/1)

*Stearinsäurehydrazid*. 1,8 g (4,52 mmol) Stearinsäure-tert.butylcarbazat werden in 3

ml Trifluoressigsäure gelöst, 15 min lang gerührt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Ansatz wird mit 30 ml trockenem Ether behandelt und der sich bildende Niederschlag wird abfiltriert und zweimal mit 50 ml trockenem Diethylether gewaschen. Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 1,03 g Stearinsäurehydrazid;  $R_f = 0,66$  (Ethylacetat/ Methanol 1/1)

#### *Synthese von DOXO-SSH:*

50 mg (0,09 mmol) Doxorubicin Hydrochlorid und 42 mg (0,1 mmol) Stearinsäurehydrazid Trifluoracetat werden in 30 ml Methanol (HPLC-grade) gelöst und 18 Stunden im Dunkeln bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Produkt mit 40 ml Acetonitril (HPLC-grade) gefällt. Der Niederschlag wird 10 Minuten bei Raumtemperatur zentrifugiert, danach zweimal mit 30 ml Acetonitril und einmal mit 10 ml Diethylether gewaschen und nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 60 mg des Produkts;  $R_f = 0,15$  (reversed phase, 50%  $\text{CH}_3\text{CN}$  / 50% 20 mM  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  pH 7,0, + 2 g/l Heptansulfonsäure)

#### *Bindungsverhalten mit Humanserumalbumin*

Für die hergestellten Doxorubicinderivate, die alle eine säurelabile Hydrazonbindung als Sollbruchstelle beinhalten, und Doxorubicin wurde durch Gleichgewichtsdialyse (Gleichgewichtsdialyse-Gerät von Spectrum, Inc., USA; Dialysemembran: cut-off MW 10000) Bindungskonstanten für Humanserumalbumin (HSA der Fa. Dessau, Deutschland) bei pH 7,4 mit Hilfe von Scatchard-Plots bestimmt. Die Ergebnisse sind in der nachstehenden Tabelle 2 zusammengefaßt.

Tabelle 2

Substanz	$K_A$ für HSA	
Doxorubicin	$2,9 \times 10^3$	$2,7 \times 10^3^*$
DOXO-CROC	$6,4 \times 10^5$	
DOXO-CROC-HEXA	$7,2 \times 10^7$	
DOXO-TIB-HEXA	$5,5 \times 10^5$	
DOXO-SSH	$6,1 \times 10^5$	

\* Literaturwert (Demant et al., Biochemical Pharmacology 55, 27-32, 1998)

Die Albumin-bindenden Ligandenverbindungen von Doxorubicin weisen Bindungskonsaten für HSA auf, die um 2-3 Zehnerpotenzen über der Bindungskonstante von Doxorubicin liegen.

Weiterhin können die Albumin-bindenden Ligandenverbindungen von Doxorubicin nach Inkubationszeiten von nur wenigen Sekunden mit HSA oder Blutplasma (molares Verhältnis 1:1, pH 7,0-7,5) über eine Ausschlußchromatographie, beispielsweise mit Sephadex® G-25, nicht isoliert werden, sondern eluieren im Gegensatz zu freiem Doxorubicin zusammen mit HSA.

Des weiteren weisen die Albumin-bindenden Ligandenverbindungen von Doxorubicin keine hohe Affinität zu anderen Plasmaproteinen auf: Werden sie mit Transferrin inkubiert, lassen sich die albumin-bindenden Ligandenverbindungen von Doxorubicin durch Ausschlußchromatographie mit Sephadex® G-25 fast vollständig zurückgewinnen.

Somit zeigen die erfindungsgemäßen Trägermolekül-affinen Ligandenverbindungen von Doxorubicin eine sehr hohe Bindungskonstante für das Transportprotein Humanserumalbumin, die überraschenderweise mehrere Zehnerpotenzen größer als diejenige von freiem Doxorubicin ist. Daher weisen die Albumin-bindenden Ligandenverbindungen von Doxorubicin nach Inkontaktbringen mit HSA oder nach Injektion in die Blutbahn eine starke Wechselwirkung mit diesem Blutprotein auf. Da die Albumin-bindenden Ligandenverbindungen von Doxorubicin eine Hydraxonbindung als säurelabile Bindung zwischen der Trägermolekül-affinen Substanz und dem Zytostatikum aufweist, kann im sauren Milieu des Tumorgewebes oder in den sauren intrazellulären Kompartimenten der Tumorzelle Doxorubicin als Wirkstoff freigesetzt werden, um dort seine therapeutische Wirksamkeit zu entfalten.

Die antitumorale Wirksamkeit von DOXO-CROC wurde in einem Melanom-Xenograft-Modell (MV-3) untersucht. Die Daten sind in der nachstehenden Tabelle 3 zusammengefaßt:



Tabelle 3

Substanz	Anzahl der Nacktmäuse	Therapie- schema	Mortalität	Optimaler T/C- wert (%)*
NaCl	8	3x (Tag 10,17, 24)	-	
DOXO-CROC	8	3 x 16 mg/kg -i.p. Tween (Tag 10,17, 24)	-	37

\*Verhältnis der Tumorgrößen der behandelten Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe

Die Therapie mit DOXO-CROC wurde sehr gut vertragen: Die Körpergewichtsabnahme während der Behandlung mit DOXO-CROC war lediglich – 3 %; das Wachstum der subkutanwachsenden Tumoren konnte um über 60% gegenüber der Kontrolle gehemmt werden.

"Therapeutische und diagnostische Ligandensysteme mit Transportmolekül-bindenden Eigenschaften und diese enthaltende Arzneimittel"

### **Ansprüche**

1. Trägermolekül-bindende Ligandenverbindung, umfassend mindestens eine therapeutisch und/oder diagnostisch wirksame Substanz und mindestens eine Trägermolekül-affine Substanz, die eine Assoziationskonstante  $K_A$  zu einem Trägermolekül von größer  $10^3 \text{ M}^{-1}$  über eine nicht-kovalente Bindung aufweist, wobei die Verknüpfung zwischen der therapeutisch und/oder diagnostisch wirksamen Substanz und der Trägermolekül-affinen Substanz im Körper pH-abhängig und/oder enzymatisch spaltbar ist.
2. Ligandenverbindung nach Anspruch 1, wobei die therapeutisch und/oder diagnostisch wirksame Substanz und die Trägermolekül-affine Substanz über ein Spacermolekül miteinander verbunden sind.
3. Ligandenverbindung nach Anspruch 2, wobei das Spacermolekül und/oder die Verknüpfung zwischen der therapeutisch und/oder diagnostisch wirksamen Substanz und dem Spacermolekül und/oder die Verknüpfung zwischen der Trägermolekül-affinen Substanz und dem Spacermolekül im Körper pH-abhängig und/oder enzymatisch spaltbar ist.
4. Ligandenverbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die Verknüpfung und/oder das Spacermolekül mindestens eine Peptidbindung enthält.
5. Ligandenverbindung nach Anspruch 4, wobei die Peptidbindung innerhalb einer Peptidsequenz vorliegt, welche mindestens eine Spaltsequenz einer Protease enthält.
6. Ligandenverbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die Verknüpfung und/oder das Spacermolekül mindestens eine säurelabile Bindung enthält.

7. Ligandenverbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei das Trägermolekül ein Protein ist.
8. Ligandenverbindung nach Anspruch 7, wobei das Protein aus der Gruppe der Serumproteine ausgewählt ist.
9. Ligandenverbindung nach Anspruch 8, wobei das Serumprotein Albumin ist.
10. Ligandenverbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei die therapeutisch wirksame Substanz ein Zytostatikum, ein Zytokin, ein Immunsuppressivum, ein Antirheumatikum, ein Antiphlogistikum, ein Antibiotikum, ein Analgetikum, ein Virostatikum oder ein Antimykotikum ist.
11. Ligandenverbindung nach Anspruch 10, wobei das Zytostatikum aus der Gruppe der Anthrazykline, der N-Nitrosoharnstoffe, der Alkylantien, der Purin- oder Pyrimidinantagonisten, der Folsäureantagonisten, der Taxane, der Camptothecine, der Podophyllotoxinderivate, der Vinca-Alkaloide, der Calicheamicine, der Maytansinoide, der Epithilone oder der *cis*-konfigurierten Platin(II)-Komplexe ausgewählt ist.
12. Ligandenverbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei die diagnostisch wirksame Substanz ein oder mehrere Radionuklide, ein oder mehrere Radionuklide umfassende Liganden, ein oder mehrere Positronenstrahler, ein oder mehrere NMR-Kontrastmittel, eine oder mehrere fluoreszierende Verbindung(en) oder ein oder mehrere Kontrastmittel im nahen IR-Bereich enthält.
13. Ligandenverbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, wobei das Spacermolekül einen substituierten oder unsubstituierten, verzweigt- oder unverzweigt-kettigen aliphatischen Alkylrest mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen, die teilweise durch Sauerstoff- bzw. Stickstoffatome ersetzt sein können, und/oder mindestens einen substituierten oder unsubstituierten Arylrest umfaßt.

14. Ligandenverbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, wobei die Trägermolekül-affine Substanz aus der Gruppe der Phthalocyanine, der Cumarine, der Flavonoide, der Tetracycline, der Naphthaline, der Aryl- und Heteroarylcarbonsäuren, der langkettigen Fettsäuren, der Pyrrole, der Di- und Tripyrrole, der cyclischen und linearen Tetrapyrrole und ihrer metallorganischen Verbindungen, der mit Halogenatomen (Cl, Br oder I) 2-5-fach substituierten aromatischen Säurederivaten, der organischen Farbstoffe, der Benzophenone, der Phthal- und Isophthalimide, der Phthal- und Isophthalsäuren, der Chinoline, der Isochinoline, der Anthrachinone, der Anthracene, der Phenanthrene, der Phenanthroline, der Benzylidene, der Di- und Biphenyle, der Indole, der Indane, der Hippursäuren, der Imidazole, der Benzimidazole, der Chinoxaline, der Pyridine, der Pyrimidine, der Piperidine, der Sarcosine, der Oxazole, der Oxadiazole, der Isoxazole, der Pyrazole, der Tri- und Tetrazole, der Benzothiazole, der Triazine, der Morpholine, der Chromene, der tri-, tetra- und pentasubstituierten Ethan- und Propansäuren, der Stilbene und der Tryptophan- und Thyroxin-analogen Verbindungen und den Derivaten davon sowie der Di-, Tri-, Tetra-, Penta- und Hexapeptide ausgewählt ist.
15. Addukt eines Trägermoleküls und der Ligandenverbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 14.
16. Addukt nach Anspruch 15, wobei das Trägermolekül ein Protein ist.
17. Addukt nach Anspruch 16, wobei das Protein aus der Gruppe der Serumproteine ausgewählt ist.
18. Addukt nach Anspruch 17, wobei das Serumprotein Albumin ist.
19. Arzneimittel, enthaltend die Ligandenverbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 14 und/oder das Addukt nach einem der Ansprüche 15 bis 18 und gegebenenfalls mindestens einen pharmazeutisch verträglichen Träger und/oder einen Hilfsstoff und/oder ein Verdünnungsmittel.

20. Arzneimittel nach Anspruch 19 zur Behandlung von Krebskrankheiten, Autoimmunkrankheiten, akuten oder chronisch-entzündlichen Erkrankungen und Erkrankungen, die durch Viren und/oder Mikroorganismen verursacht werden.
21. Diagnostischer Kit, enthaltend die Ligandenverbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 14 und/oder das Addukt nach einem der Ansprüche 15 bis 18.
22. Diagnostischer Kit nach Anspruch 21 zum Nachweis von Krebskrankheiten, Autoimmunkrankheiten, akuten oder chronisch-entzündlichen Erkrankungen und Erkrankungen, die durch Viren und/oder Mikroorganismen verursacht werden, und/oder zum Nachweis des Trägermoleküls und/oder dessen Verteilung im Körper.
23. Verfahren zur Herstellung des Addukts nach einem der Ansprüche 15 bis 18, umfassend die Schritte:
  - (i) Herstellen der Ligandenverbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 14 und
  - (ii) Inkontaktbringen der Ligandenverbindung mit dem Trägermolekül.
24. Verfahren nach Anspruch 23, wobei das Inkontaktbringen den Schritt der oralen Applikation und/oder den Schritt des Injizierens der Ligandenverbindung in einen Organismus umfaßt.
25. Verfahren nach Anspruch 24, wobei das Injizieren in die Blutbahn erfolgt.
26. Verfahren nach Anspruch 25, das den weiteren Schritt des Bereitstellens des Trägermoleküls umfaßt und wobei das Inkontaktbringen *ex vivo* erfolgt.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/02833

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K47/48 A61P37/00 A61P35/00 A61P31/00 A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 02050 A (MITRA MEDICAL TECHNOLOGY AB ;SANDBERG BENGT E B (SE); WILBUR D SCO) 13 January 2000 (2000-01-13) the whole document	1-7, 10-14, 19-26
X	TAKAHASHI T ET AL: "Design and synthesis of a water-soluble taxol analogue: taxol-sialyl conjugate" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 8, no. 1-6, 6 January 1998 (1998-01-06), pages 113-116, XP004136633 ISSN: 0960-894X the whole document	1-3,6,7, 10,11, 13,19-22



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 August 2001

Date of mailing of the international search report

29/08/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Döpfer, K-P

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/02833

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 08859 A (GRISSOM CHARLES B ;HOWARD W ALLEN JR (US); UNIV UTAH RES FOUND (US) 5 March 1998 (1998-03-05) the whole document ----	1-14, 19-26
X	WO 91 05806 A (BRUNSWICK CORP) 2 May 1991 (1991-05-02) claims; examples ----	1-13, 19-26
X	US 5 612 474 A (PATEL VINOD F) 18 March 1997 (1997-03-18) column 3, line 1 -column 4, line 59 column 12, line 4 -column 20, line 31 examples ----	1-14, 19-26
X	WO 96 39183 A (HUTCHINSON FRED CANCER RES) 12 December 1996 (1996-12-12) page 5, line 9 -page 18, line 35; claims; examples ----	1-14, 19-26
X	EP 0 624 377 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 17 November 1994 (1994-11-17) the whole document ----	1-14, 19-26
X	US 5 919 815 A (SHASHOUA VICTOR E ET AL) 6 July 1999 (1999-07-06)  the whole document -----	1-3, 6-14, 19-26

Continuation of Field I.1

Although Claims Nos. 23-26 relate to a method for treatment of the human/animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition.

-----

Continuation of Field I.1

PCT Rule 39.1(iv) – Method for therapeutically treating the human or animal body.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/02833

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0002050	A	13-01-2000	AU 5076799 A AU 8366398 A EP 1095274 A NO 20010021 A WO 0002051 A	24-01-2000 24-01-2000 02-05-2001 07-03-2001 13-01-2000
WO 9808859	A	05-03-1998	AU 4148297 A EP 1007533 A JP 2001501596 T	19-03-1998 14-06-2000 06-02-2001
WO 9105806	A	02-05-1991	US 5166319 A AU 6710890 A CA 2067210 A EP 0494998 A JP 5501259 T	24-11-1992 16-05-1991 11-04-1991 22-07-1992 11-03-1993
US 5612474	A	18-03-1997	NONE	
WO 9639183	A	12-12-1996	AU 5908296 A	24-12-1996
EP 0624377	A	17-11-1994	US 6214345 B AU 687795 B AU 6302694 A CA 2123363 A CN 1100426 A CZ 9401187 A FI 942237 A HU 66485 A JP 7070175 A MX 9403570 A NO 941819 A NZ 260512 A	10-04-2001 05-03-1998 17-11-1994 15-11-1994 22-03-1995 16-11-1994 15-11-1994 28-11-1994 14-03-1995 31-01-1995 15-11-1994 25-09-1996
US 5919815	A	06-07-1999	AU 720704 B AU 3473497 A EP 0912535 A JP 2000511187 T WO 9744336 A	08-06-2000 09-12-1997 06-05-1999 29-08-2000 27-11-1997

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K47/48 A61P37/00 A61P35/00 A61P31/00 A61P29/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 00 02050 A (MITRA MEDICAL TECHNOLOGY AB ;SANDBERG BENGT E B (SE); WILBUR D SCO) 13. Januar 2000 (2000-01-13) das ganze Dokument	1-7, 10-14, 19-26
X	TAKAHASHI T ET AL: "Design and synthesis of a water-soluble taxol analogue: taxol-sialyl conjugate" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, Bd. 8, Nr. 1-6, 6. Januar 1998 (1998-01-06), Seiten 113-116, XP004136633 ISSN: 0960-894X das ganze Dokument	1-3,6,7, 10,11, 13,19-22



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*&amp;\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

22. August 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

29/08/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Döpfer, K-P

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 98 08859 A (GRISSOM CHARLES B ;HOWARD W ALLEN JR (US); UNIV UTAH RES FOUND (US) 5. März 1998 (1998-03-05) das ganze Dokument ----	1-14, 19-26
X	WO 91 05806 A (BRUNSWICK CORP) 2. Mai 1991 (1991-05-02) Ansprüche; Beispiele ----	1-13, 19-26
X	US 5 612 474 A (PATEL VINOD F) 18. März 1997 (1997-03-18) Spalte 3, Zeile 1 -Spalte 4, Zeile 59 Spalte 12, Zeile 4 -Spalte 20, Zeile 31 Beispiele ----	1-14, 19-26
X	WO 96 39183 A (HUTCHINSON FRED CANCER RES) 12. Dezember 1996 (1996-12-12) Seite 5, Zeile 9 -Seite 18, Zeile 35; Ansprüche; Beispiele ----	1-14, 19-26
X	EP 0 624 377 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 17. November 1994 (1994-11-17) das ganze Dokument ----	1-14, 19-26
X	US 5 919 815 A (SHASHOUA VICTOR E ET AL) 6. Juli 1999 (1999-07-06) das ganze Dokument -----	1-3, 6-14, 19-26

## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.1

Obwohl die Ansprüche 23-26 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.

-----

Fortsetzung von Feld I.1

Regel 39.1(iv) PCT - Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/02833

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0002050 A	13-01-2000	AU 5076799 A AU 8366398 A EP 1095274 A NO 20010021 A WO 0002051 A	24-01-2000 24-01-2000 02-05-2001 07-03-2001 13-01-2000
WO 9808359 A	05-03-1998	AU 4148297 A EP 1007533 A JP 2001501596 T	19-03-1998 14-06-2000 06-02-2001
WO 9105306 A	02-05-1991	US 5166319 A AU 6710890 A CA 2067210 A EP 0494998 A JP 5501259 T	24-11-1992 16-05-1991 11-04-1991 22-07-1992 11-03-1993
US 5612474 A	18-03-1997	KEINE	
WO 9639183 A	12-12-1996	AU 5908296 A	24-12-1996
EP 0624377 A	17-11-1994	US 6214345 B AU 687795 B AU 6302694 A CA 2123363 A CN 1100426 A CZ 9401187 A FI 942237 A HU 66485 A JP 7070175 A MX 9403570 A NO 941819 A NZ 260512 A	10-04-2001 05-03-1998 17-11-1994 15-11-1994 22-03-1995 16-11-1994 15-11-1994 28-11-1994 14-03-1995 31-01-1995 15-11-1994 25-09-1996
US 5919815 A	06-07-1999	AU 720704 B AU 3473497 A EP 0912535 A JP 2000511187 T WO 9744336 A	08-06-2000 09-12-1997 06-05-1999 29-08-2000 27-11-1997